Pyrolyse und Hydrolyse von Pyrimidinsulfonamiden

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Ulrich Schmidt

aus Laufenburg (Baden)

1974

74 229

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546528_0072

Pyrolyse und Hydrolyse von Pyrimidinsulfonamiden

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Ulrich Schmidt

aus Laufenburg (Baden)

1974

Tag der mündlichen Prüfung: 26.April 1974

Dekan: Professor Dr. H. Auterhoff
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Auterhoff
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. K.-A. Kovar

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v.Spangenberg KG · Tübingen

Meiner Mutter

Die vorliegende Arbeit wurde im November 1971 unter Anleitung von Herrn Professor Dr. H. Auterhoff am Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen begonnen und im Januar 1974 abgeschlossen.

Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. H. Auterhoff,
danke ich für die Anregungen und die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Pyrolyse von Pyrimidinsulfonamiden	5
2. 1.	Pyrolyse von Sulfadiazin (I)	5
2. 2.	Pyrolyse von Sulfamerazin (II)	8
2. 3.	Pyrolyse von Sulfadimidin (III)	12
2. 4.	Pyrolyse von Sulfaperin (IV)	15
2. 4. 1.	Darstellung von 2-Amino-5-methylpyrimidin (XIII)	18
2. 5.	Pyrolyse von Sulfametoxydiazin (V)	20
2. 5. 1.	Darstellung von 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV)	23
2. 6.	Pyrolyse von Sulfisomidin (VI)	24
2. 7.	Pyrolyse von Sulfadimethoxin (VII)	27
2. 8.	Pyrolyse von Sulformetoxin (VIII)	31
2. 9.	Pyrolyse von Sulfaklomid (IX)	34
2. 9. 1.	Darstellung von 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII)	37
3.	Vergleich der Pyrolyseprodukte	38
3. 1.	UV-Spektren der Pyrolyseprodukte	38
3. 2.	Tabellarische Zusammenstellung der NMR-Spektren	42
3. 3.	Diskussion der Pyrolyse	44
4.	Saure Hydrolyse von Pyrimidinsulfonamiden	46
4. 1.	Hydrolyse von Sulfadiazin (I)	48
4. 2.	Hydrolyse von Sulfamerazin (II)	54
4. 3.	Hydrolyse von Sulfadimidin (III)	58
4. 4.	Hydrolyse von Sulfaperin (IV)	62
4. 5.	Hydrolyse von Sulfametoxydiazin (V)	66
4. 6.	Hydrolyse von Sulfisomidin (VI)	69
4. 7.	Hydrolyse von Sulfadimethoxin (VII)	73
4. 8.	Hydrolyse von Sulformetoxin (VIII)	79
4. 9.	Hydrolyse von Sulfaklomid (IX)	85

Seite

5. Vergleich der Hydrolyseprodukte 90

5. 1. UV-Spektren der Hydrolyseprodukte 90
5. 2. Tabellarische Zusammenstellung der NMR-Spektren .. 93
5. 3. Tabellarische Zusammenstellung der Hydrolyse 95

6. Farbreaktionen 98

6. 1. Resorcin/H_2SO_4-Reaktion der Pyrolyseprodukte 98
6. 2. Anfärbemöglichkeiten von Pyrimidinderivaten mit p-Dimethylaminobenzaldehyd (Ehrlich's Reagens) ... 100

7. Zusammenfassung 102

8. Beschreibung der Versuche 108

1. Einleitung

Pyrimidinsulfonamide haben in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung erlangt. Die Palette dieser Arzneimittel wurde durch Änderung des Pyrimidinrestes stark erweitert. Die neueren Pyrimidinsulfonamide zeichnen sich durch besonders hohe Eliminations-Halbwertszeiten aus, und sie werden therapeutisch günstig beurteilt. In der folgenden Tabelle [1)2)] sind einige der gebräuchlichsten Sulfapyrimidine zusammengestellt. Die Liste beschränkt sich bei der verwirrenden Vielzahl verschiedener Nomenklaturen auf die internationalen Bezeichnungen.
Neben den allgemein üblichen Reaktionen auf Sulfonamide [3)], wie die Diazotierung und Kupplung, die Reaktion mit p-Dimethylaminobenzaldehyd, mit Furfurol-Eisessig oder mit Formaldehyd, gibt es noch eine Reihe weiterer, meist aber nicht spezifischer Nachweismethoden [4-8)].
Während die bisher genannten Reaktionen die aromatische Aminogruppe nachweisen, sind für die Pyrimidinsulfonamide Sulfadiazin (I), Sulfamerazin (II) und Sulfadimidin (III) Spezialreaktionen bekannt, die den Aminopyrimidinrest identifizieren.

---

1) H. Auterhoff, Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie, 6. Auflage, Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1971, S. 408/409

2) S. Erhart, H. Ruschig, Arzneimittel, 2. Auflage, Bd. 4, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1972, S. 88/89

3) K.H. Bauer, H. Moll, Die Organische Analyse, 5. Auflage, Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1967, S. 427-442

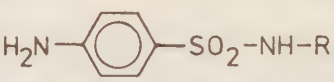
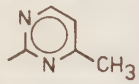
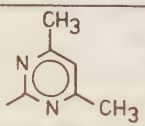
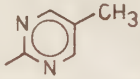
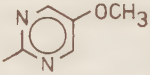
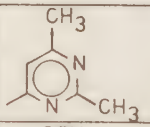
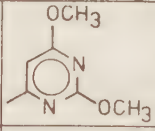
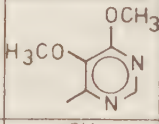
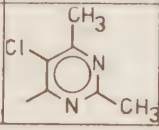
4) W. Poethke u. C. Jaekel, Arch. Pharmaz. 296, 627 (1963)

5) H. Wojahn, Pharmazie 3, 255 (1948)

6) W. Hoffmann u. G. Wilkens, Pharmazie 2, 74 (1947)

7) M. Strell u. S. Reindl, Arch. Pharmaz. 293, 984 (1960)

8) H. Wachsmuth u. L.v. Koeckhoven, J. Pharmac. Belgique 18, 375 (1963)

	Sulfonamide 			
	R	INN	Warenzeichen ®	Eliminations-Halbwerts-zeit in h
I		Sulfadiazin	Bestandteile von Kombinations-präparaten	24
II		Sulfamerazin		12 - 23
III		Sulfadimidin		12 - 16
IV		Sulfaperin	Pallidin (Merck)	34 - 40
V		Sulfametoxy-diazin	Durenat (Bayer-Schering)	48 - 70
VI		Sulfisomidin	Aristamid (Nordmark) Elkosin (Ciba-Geigy)	6 - 7
VII		Sulfadimethoxin	Madribon (Roche)	35 - 53
VIII		Sulformetoxin	Fanasil (Roche)	180
IX		Sulfaclomid Sulfaklomid	Sulfaklomid (VEB CK Bitterfeld)	?

Tab. 1 Gebräuchliche Pyrimidinsulfonamide

Das Sulfonamid wird pyrolytisch gespalten, wobei das Aminopyrimidin heraussublimiert. Bei Sulfamerazin (II) und Sulfadimidin (III) wird nach der USP XV der Schmp. des Sublimats bestimmt. Für Sulfadiazin (I) wird nicht der Schmp. zur Identifizierung herangezogen, sondern man führt eine Resorcin/H_2SO_4-Reaktion in äthanolischer Lösung durch, die Rotfärbung ergibt. Nach Ammoniakzugabe im Überschuß erfolgt Farbumschlag nach Rot-Blau.
Auch die USP XVI bediente sich dieser Nachweise, die aber inzwischen für Sulfamerazin (II) und Sulfadimidin (III) mit der USP XVII durch IR-Messungen abgelöst wurden, während die USP XVIII die Resorcin/H_2SO_4-Reaktion für Sulfadiazin (I) beibehielt. Die Internationale Pharmakopöe läßt für Sulfamerazin (II) die Schmp.-Bestimmung des Sublimats durchführen, für Sulfadiazin die Resorcin/H_2SO_4- Reaktion.
Die Ph. Eur. bedient sich für Sulfadimidin (III) ebenfalls der Schmp.-Bestimmung des Sublimats.
Welche Nachweise verschiedene Arzneibücher vorschreiben, zeigt eine vergleichende Zusammenstellung (Tab. 2).

In der vorliegenden Arbeit wurden Pyrolyse, Sublimation und Schmp.-Bestimmung auf bisher in dieser Weise nicht untersuchte Pyrimidinsulfonamide +) ausgedehnt. Es soll festgestellt werden, ob sich die Identifizierungsmethode der USP XV für Sulfamerazin (II) und Sulfadimidin (III) auch zum Nachweis der anderen Sulfonamide der Tab. 1 eignet. Außerdem wurden die Pyrolyseprodukte mit den Hydrolyseprodukten verglichen.

+) Freundlicherweise wurden uns Sulfadiazin, Sulfamerazin, Sulfadimidin, Sulfametoxydiazin von der Fa. Bayer Leverkusen, Sulfisomidin von der Fa. Ciba-Geigy Wehr/Baden, Sulfaperin von der Fa. E. Merck Darmstadt, Sulfadimethoxin, Sulformetoxin von der Fa. Hoffmann-La Roche Grenzach/Baden und Sulfaklomid der VEB CK Bitterfeld von Herrn Prof.Dr. H.J. Richter (Berlin) zur Verfügung gestellt.

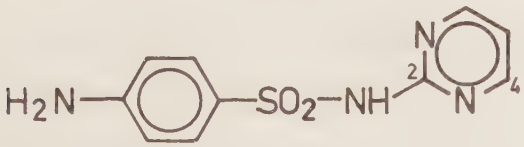
	Sulfadiazin (I)	Sulfamerazin (II)	Sulfadimidin (III)
Pharm. Internat.	1.Diazotierung 2.Dämpfe bei pyr. Zers.färben kein Ac.-Papier 3.Alk. $CuSO_4$: rotbraune Fällung 4.Sublimat + Resorcin/H_2SO_4: rot, + NH_3: rot-blau	1.Alk. $CuSO_4$: dunkelgraue Fällung 2.Schmp. des Sublimats 3.Dämpfe bei pyr. Zers. schwärzen Ac.-Papier	1.Alk. $CuSO_4$: rotbraune Fällung 2.Diazotierung 3.Schmelzbereich
Ph.Eur.	—	—	1.Schmp. 2.Alk.$CuSO_4$: rotbraune Fällung 3.Dämpfe bei pyr. Zers.schwärzen Ac.-Papier,bläuen Lackmus 4.Diazotierung 5.Schmp.des Sublimats
USP XV	1.Dämpfe bei pyr. Zers.färben kein Ac.-Papier 2.Sublimat + Resorcin/H_2SO_4 : rot, + NH_3: rot-blau	1.Alk. $CuSO_4$: dunkelgraue Fällung 2.Schmp.des Sublimats	1.Schmp. des Sublimats 2. Alk. $CuSO_4$: rotbraune Fällung
USP XVIII	1. IR-Spektrum 2.Dämpfe bei pyr. Zers. färben kein Ac.-Papier 3. Sublimat + Resorcin/H_2SO_4 : rot, + NH_3: rot-blau	1. IR-Spektrum 2. Alk. $CuSO_4$: dunkelgraue Fällung	1. IR-Spektrum 2. Alk. $CuSO_4$: rotbraune Fällung 3.Schmelzbereich
DAB 7 / DDR	—	1. Furfurol/Eisessig : gelb + H_2SO_4 : rot 2.Carbonatschmelze : Nachweis von Sulfat 3.Schmelzbereich	—
DAB 7/ BRD	—	—	—

Tab. 2 Nachweise verschiedener Arzneibücher auf Sulfadiazin (I), Sulfamerazin (II) und Sulfadimidin (III)

2. Pyrolyse von Pyrimidinsulfonamiden

2. 1. Pyrolyse von Sulfadiazin (I)

Die pyrolytische Zersetzung von Sulfadiazin (I) ergibt



I

ein weißes Sublimat mit dem Schmp. 126-128° (Lit. 126-128°)[9].

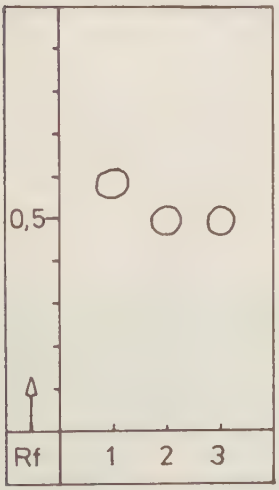


Abb. 1

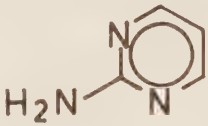
Schematisches DC von Sulfadiazin (I), seinem Pyrolyseprodukt und 2-Aminopyrimidin (X)
Fließmittel A
Detektion: 1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens

1 Sulfadiazin (I)
2 Pyrolyseprodukt aus 1 nach einmaliger Sublimation
3 authentisches 2-Aminopyrimidin (X)

---

9) D.J. Brown, Heterocyclic Compounds, Vol. 16, Tab. XXXI, Interscience Publishers Inc. ,New York 1970

Die DC-Untersuchung (Abb. 1) zeigt, daß das Pyrolyseprodukt schon nach einmaliger Sublimation rein anfällt. Sein Rf-Wert beträgt 0,49 und entspricht dem von authentischem 2-Aminopyrimidin (X) [10].



X

Nach dem Besprühen mit Ehrlich's Reagens und zehnminütigem Erhitzen bei 100° zeigt die Verbindung Gelbfärbung. Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung stimmen mit den berechneten Werten überein, die Ausbeute an 2-Aminopyrimidin (X) beträgt 93% d. Th. .

Das UV-Spektrum (Abb. 28) kann ebenfalls zur Identifizierung des Sublimats herangezogen werden. Die Maxima liegen bei 227 nm ($\lg \varepsilon = 4{,}15$) und bei 297 nm ($\lg \varepsilon = 3{,}53$).

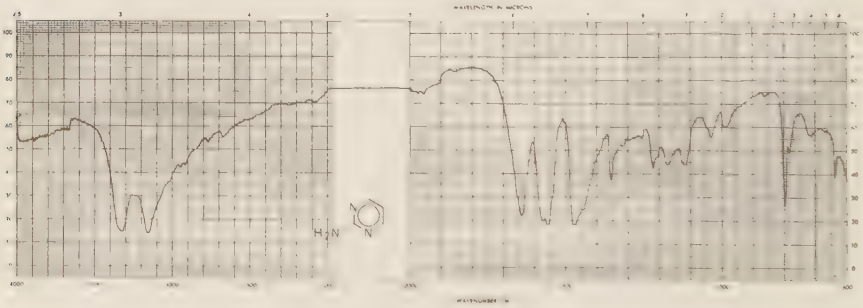


Abb. 2 IR-Spektrum des Pyrolyseproduktes aus Sulfadiazin (I)

Das IR-Spektrum entspricht dem von 2-Aminopyrimidin (X) [11]. Starke Absorptionsbanden liegen bei 1450 cm^{-1} bis 1650 cm^{-1} und bei 3100-3400 cm^{-1}. Die 3320 cm^{-1} Bande läßt auf den

10) Fa. E. Merck, Darmstadt

11) L.N. Short u. H.W. Thompson, J. chem. Soc. (London) 1952, 168

aromatischen Charakter der Aminogruppe schließen (NH-Valenzschwingung), während die Bande bei 3160 cm^{-1} durch CH-Valenzschwingung hervorgerufen wird. Die Bande bei 1780 cm^{-1} entspricht einer NH-Deformationsschwingung. Für Monoaminopyrimidine am auffallendsten ist eine starke Bande bei 1650 cm^{-1}, die der Deformationsschwingung der Aminogruppe zugeschrieben wird. Wechselwirkungen zwischen C=C- und C=N- Valenzschwingungen ergeben zwei Banden bei 1570 cm^{-1} und 1560 cm^{-1}. Bei 800 cm^{-1} haben wir eine weitere ausgeprägte CH-Deformationsschwingung.

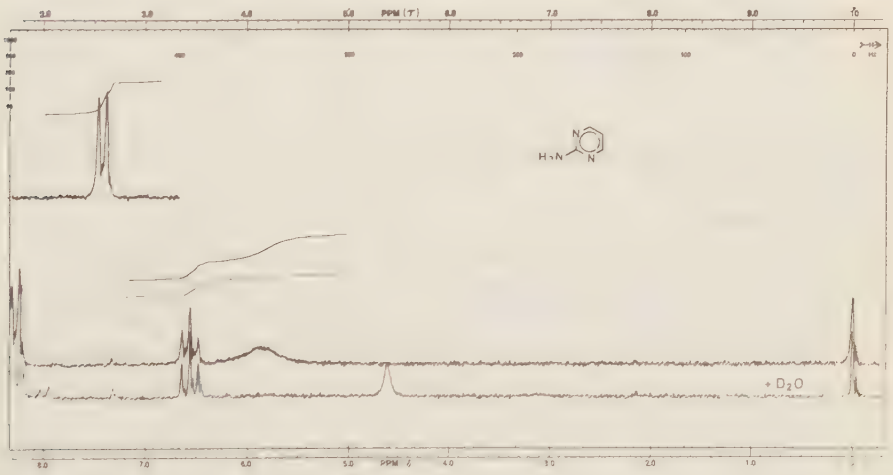


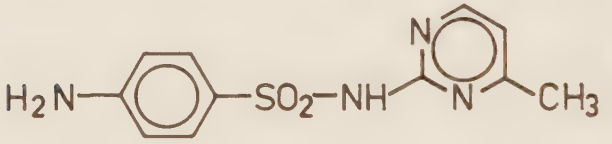
Abb. 3 NMR-Spektrum des Spaltproduktes aus Sulfadiazin (I), gemessen in $CDCl_3$

Das Dublett bei δ = 9,25 ppm mit der Intensität 2 (Kopplungskonstante 4,5 Hz) steht für zwei Ringprotonen in Stellung 4 und 6. Das Proton in Stellung 5 erscheint als Triplett bei δ = 6,55 ppm mit der Intensität 1 (Kopplungskonstante 4,5 Hz). Das breite Signal zwischen δ = 5,5 ppm und δ = 6,3 ppm mit der Intensität 2 steht für die Aminogruppen-Protonen in Stellung 2, es verschwindet beim Ausschütteln mit D_2O.

Das Spaltprodukt aus Sulfadiazin (I) wird durch die vorliegenden Ergebnisse wie Schmelzpunkt, DC-Untersuchung, Elementaranalyse, Molekulargewichtsbestimmung, UV-, IR-, NMR-Spektrum eindeutig als 2-Aminopyrimidin (X) identifiziert.

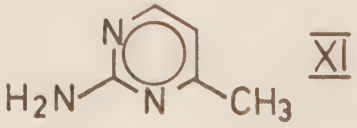
2. 2. Pyrolyse von Sulfamerazin (II)

Die pyrolytische Zersetzung von Sulfamerazin (II) bei 240-



II

260° ergibt ein weißes Sublimat mit dem Schmp. 155° (Lit. 153 - 157°) [12].
Nach einmaliger Sublimation zeigt die DC-Untersuchung (Abb.4) neben einem Hauptfleck vom Rf-Wert 0,48 einen weiteren Fleck vom Rf-Wert 0,83,der im UV-Licht nur schwach zu sehen ist. Sulfamerazin (II) hat einen Rf-Wert von 0,61.Wird das Pyrolyseprodukt mindestens zweimal sublimiert, erhält man eine dc reine Substanz vom Rf = 0,48, der mit dem von authentischem 2-Amino-4-methylpyrimidin (XI) [13] identisch ist.



XI

Nach dem Besprühen mit Ehrlich's Reagens und zehnminütigem Erhitzen bei 100° färbt sich der Substanzfleck lila. Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung ergeben

---

12) USP XV 1955, S.692
13) Fa. Schuchardt, München

die für 2-Amino-4-methylpyrimidin (XI) berechneten Werte; die Ausbeute beträgt 92 % d.Th. .

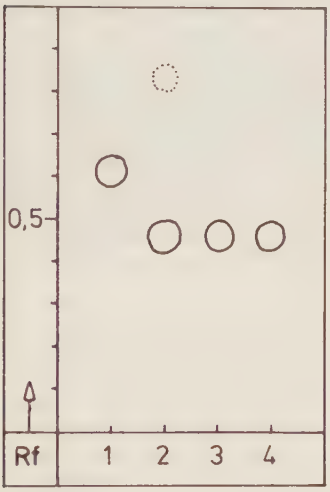


Abb. 4

Schematisches DC von Sulfamerazin (II), seinen Pyrolyseprodukten und 2-Amino-4-methylpyrimidin (XI)

Fließmittel A

Detektion: 1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens
3. Dragendorff's Reagens

1 Sulfamerazin (II)
2 Pyrolyseprodukt aus 1 nach einmaliger Sublimation
3 Pyrolyseprodukt aus 1 nach zweimaliger Sublimation
4 authentisches 2-Amino-4-methylpyrimidin (XI)

Das UV-Spektrum des Pyrolyseproduktes (Abb. 28) zeigt Maxima bei 227 nm ($lg\varepsilon = 4,19$) und bei 293 nm ($lg\varepsilon = 3,59$).

Das IR-Spektrum des Pyrolyseproduktes aus Sulfamerazin (II) (Abb. 5) ist identisch mit dem des authentischen 2-Amino-4-methylpyrimidins (XI). Die Bande bei 3350 cm^{-1} ist einer NH-Valenzschwingung zuzuordnen, die bei 3160 cm^{-1} einer CH-Valenzschwingung. Im niederen Wellenbereich tritt bei 1670 cm^{-1} eine NH-Deformationsschwingung auf, die eigentlich bei 1650 cm^{-1} zu erwarten wäre. Diese Verschiebung wird durch die zusätzliche Methylgruppe verursacht. C=C- und C=N- Valenzschwingungsbanden liegen bei 1580 cm^{-1} und 1560 cm^{-1}. Die Bande bei 790 cm^{-1} muß einer CH-Deformationsschwingung zugeordnet werden.

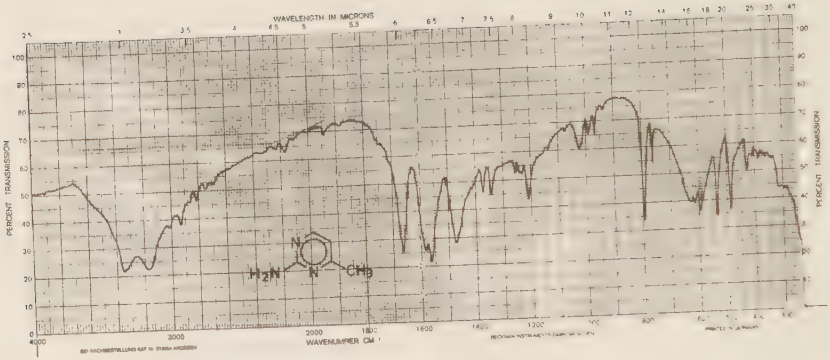


Abb. 5 IR-Spektrum des Pyrolyseproduktes aus Sulfamerazin (II)

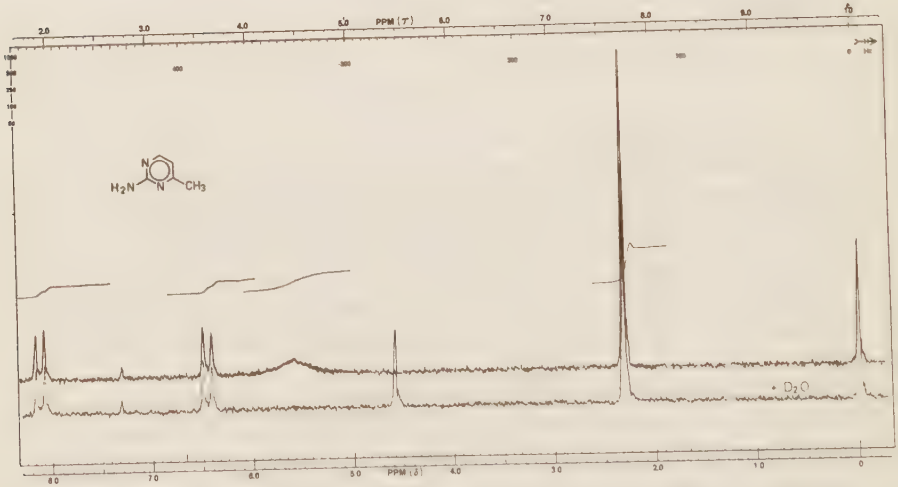


Abb. 6 NMR-Spektrum des Spaltproduktes aus Sulfamerazin (II)

Im NMR-Spektrum erscheinen die beiden Ringprotonen in Stellung 5 und 6 als Dubletts bei δ = 8,15 ppm und δ = 6,45 ppm mit der Intensität 1 (Kopplungskonstante 5 Hz).

Die Aminogruppe erzeugt ein breites Signal zwischen δ= 5,3 ppm und δ = 5,9 mit der Intensität 2. Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D_2O. Die Methylprotonen in 4 ergeben das Singulett bei δ = 2,3 ppm mit der Intensität 3.

Aufgrund der durchgeführten Bestimmungen wird das Pyrolyseprodukt aus Sulfamerazin (II) mit dem Rf-Wert 0,48 als 2-Amino-4-methylpyrimidin (XI) identifiziert.

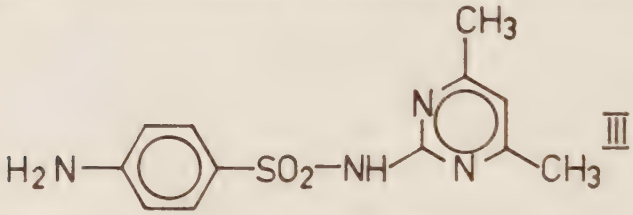
Hebt man die Substanz mit dem Rf-Wert 0,83, die mit Dragendorff's Reagens anfärbbar ist, von der Platte und untersucht sie erneut dc, so läßt sie sich nicht mehr nachweisen. Falls bei der Pyrolyse Ringöffnung erfolgt ist, könnte Spaltung zu Guanidin (bzw. Polymerisate des Guanidins) und der ringschließenden Komponente [14)-20)] oder zu anderen Zersetzungsprodukten daraus erfolgen.

---

14) D.M. Burness, J.org. Chemistry 21, 97 (1956); Chem. Werke Hüls DBP 947 069 (1956); C.A. 53, 2262 (1959)
15) US. Pat. 2778 821, C.A. 51, 9715, (1957)
16) Bayer, DBP 816 700 (1951), C. 1952, 415
17) Chem. Werke Hüls, DBP 949 058 (1956), C.A. 53, 2261 (1959)
18) C.A. 53, 180 74 (1959)
19) Schering, Franz. Pat. 886 084 (1943) C. 1944, II, 166
20) Nissin, Chem. Ind. Co., Jap. Pat. 181 370 (1950), C.A. 46, 9621 (1952)

2. 3. Pyrolyse von Sulfadimidin (III)

Das bei der pyrolytischen Zersetzung von Sulfadimidin (III)



III

erhaltene Sublimat schmilzt bei 152° (Lit. 151 - 152°)[21]. Die Pyrolysetemperatur beträgt 230 - 250°.

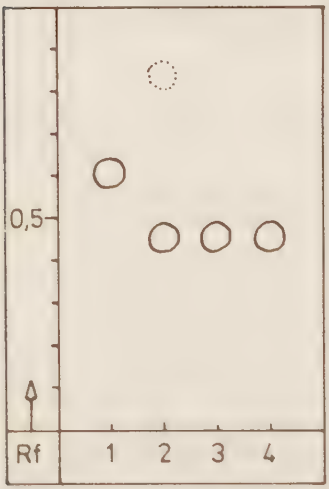


Abb. 7

Schematisches DC von Sulfadimidin (III), seinen Pyrolyseprodukten und 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (XII)

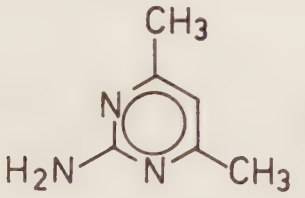
Fließmittel A
Detektion: 1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens
3. Dragendorff's Reagens

1 Sulfadimidin (III)
2 Pyrolyseprodukt aus 1 nach einmaliger Sublimation
3 Pyrolyseprodukt aus 1 nach zweimaliger Sublimation
4 authentisches 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (XII)

---

21) USP XV 1955, S. 695

Nach einmaliger Sublimation zeigt die DC-Untersuchung (Abb.7) einen Fleck mit dem Rf-Wert 0,44 und einen zweiten, wenig ausgeprägten Fleck mit dem Rf-Wert 0,83. Als Vergleichssubstanzen dienen Sulfadimidin (III), Rf = 0,6, und 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (XII) [22], Rf = 0,44. Beim Besprühen mit Ehrlich's Reagens und nach dem Erhitzen (10 min./100 °) wird der Fleck mit Rf = 0,44 lila gefärbt. Nach zweimaliger Sublimation ist das Pyrolyseprodukt dc rein. Schmp., Rf-Wert und die bei der Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung erhaltenen Werte stimmen mit denen von 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (XII) überein. Die Ausbeute beträgt 90% d.Th. .



XII

Das UV-Spektrum (Abb.29) des Spaltproduktes aus Sulfadimidin (III) weist zwei Maxima bei 229 nm ($\lg \varepsilon$ = 4,13) und bei 290 nm ($\lg \varepsilon$ = 3,74) auf.

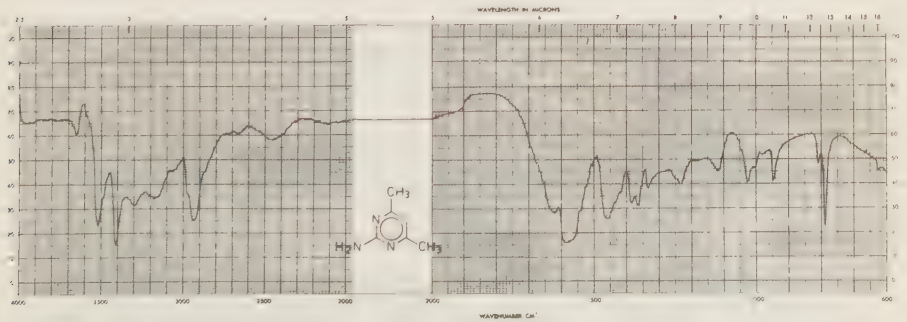


Abb. 8 IR-Spektrum des Pyrolyseproduktes aus Sulfadimidin (III)

22) Fa. Ega-Chemie, Steinheim (Baden)

Das IR-Spektrum des Pyrolyseproduktes aus Sulfadimidin (III) ist identisch mit dem von 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (XII) [11]. Es treten zwei starke Absorptionsbanden zwischen 3350 cm^{-1} und 3620 cm^{-1}, eine bei 2920 cm^{-1}, zwei Banden zwischen 1580 cm^{-1} und 1780 cm^{-1} und eine bei 800 cm^{-1} auf, deren Zuordnung denen von 2-Amino-4-methylpyrimidin (XI) entspricht (vgl. Abb. 5).

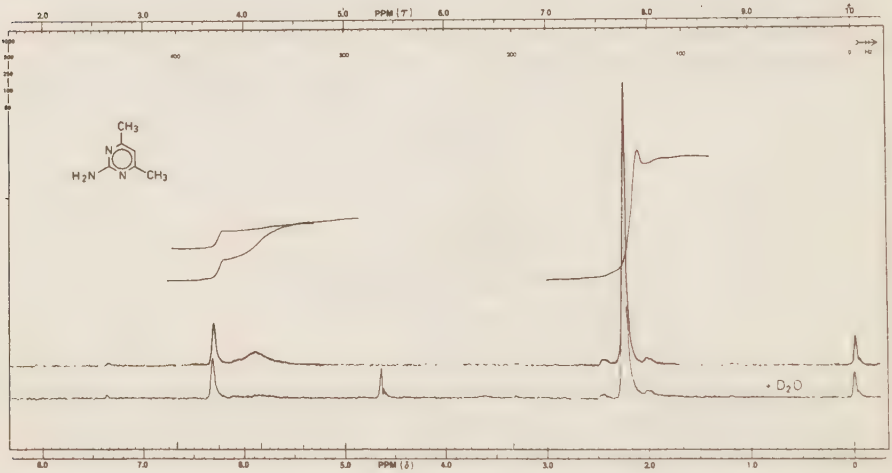


Abb. 9 NMR-Spektrum des Pyrolyseproduktes aus Sulfadimidin (III), gemessen in $CDCl_3$

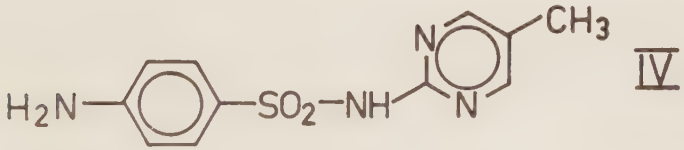
Das NMR-Spektrum (Abb. 9) des Spaltproduktes aus Sulfadimidin (III) ist mit dem von 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (XII) identisch. Das aromatische Proton in 5 erscheint als Singulett bei δ = 6,3 ppm (Intensität 1). Die Aminogruppe in 2 erzeugt das breite Signal zwischen δ = 5,6 ppm und 6,2 ppm (Intensität 2), das beim Ausschütteln mit D_2O verschwindet, während die Methylgruppenprotonen das Singulett bei δ = 2,25 ppm (Intensität 6) erzeugen.

Die analytische Untersuchung des Pyrolyseproduktes aus Sulfadimidin (III) ergab 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (XII).

Hebt man den nach einmaliger Sublimation erhaltenen zweiten Fleck (Rf = 0,83), der mit Dragendorff's Reagens schwach anfärbbar ist, von der Platte, eluiert mit Äthanol, Wasser oder Aceton und untersucht erneut dc, so läßt sich die Substanz nicht mehr nachweisen. Da sie denselben Rf-Wert hat wie der bei der Pyrolyse von Sulfamerazin (III) erhaltene zweite Fleck, handelt es sich möglicherweise um dieselbe Substanz. In Frage kämen Ausgangsstoffe zur Synthese von 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (XII) [23] oder deren Pyrolyseprodukte. Da es sich um ein 2-Amino-Derivat des Pyrimidins handelt, kommt evtl. auch hier die Bildung eines Guanidin-Polymerisats in Betracht.

2. 4. Pyrolyse von Sulfaperin (IV)

Die pyrolytische Zersetzung von Sulfaperin (IV)



IV

ergibt ein Produkt, das erst nach zweimaliger Sublimation dc rein anfällt. Es besitzt einen Schmp. von 192°
(Lit. 192 - 193°) [24].
Die DC-Untersuchung (Abb. 10) zeigt, daß nach einmaliger Sublimation neben dem Hauptfleck (Rf = 0,56) noch Spuren von Sulfaperin (IV), Rf = 0,62, vorhanden sind. Beide Substanzen sind mit Ehrlich's Reagens gelb anfärbbar.

---

23) A. Combes, C. Combes, Bull. Soc. chim. France 7, 791 (1892)
24) H. Maisack, D. Peukert u. W. Schoenleben, C.A. 55, 17664 (1961), Brit. Pat. 860 423 (1961)

2-Amino-5-methylpyrimidin (XIII), das nach der Vorschrift von Maisack, Peukert und Schoenleben [24] synthetisiert wurde, dient als Vergleichssubstanz und zeigt ebenfalls einen Rf-Wert von 0,56.

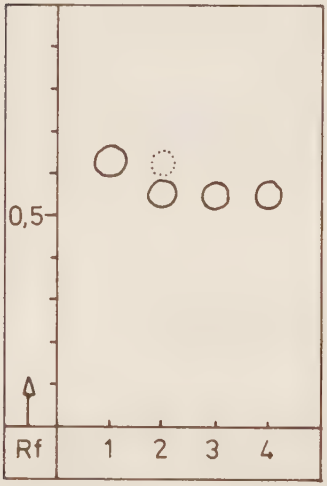
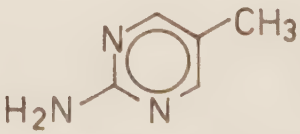


Abb. 10

Schematisches DC von Sulfaperin (IV), seinem Pyrolyseprodukt und von 2-Amino-5-methylpyrimidin (XIII)

Fließmittel A
Detektion: 1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens

1 Sulfaperin (IV)
2 Pyrolyseprodukt aus 1 nach einmaliger Sublimation
3 Pyrolyseprodukt aus 1 nach zweimaliger Sublimation
4 authentisches 2-Amino-5-methylpyrimidin (XIII)



XIII

Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung des Sublimats stimmen mit den für 2-Amino-5-methylpyrimidin (XIII) berechneten Werten überein. Die Ausbeute beträgt 94 % d.Th. . Das UV-Spektrum des Sublimats (Abb.30) besitzt zwei Maxima bei 229 nm ($\lg \varepsilon = 4{,}18$) und bei 304 nm ($\lg \varepsilon = 3{,}46$).

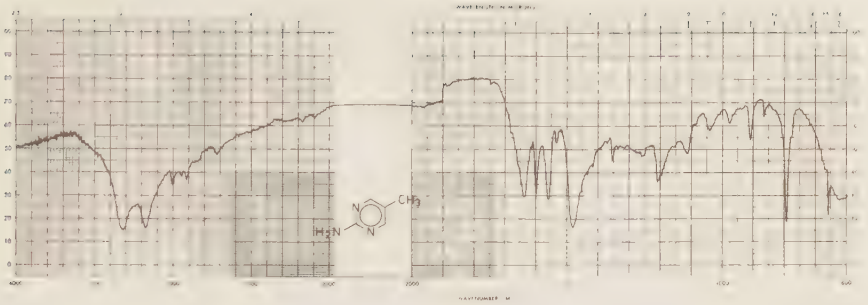


Abb. 11 IR-Spektrum des Sublimats aus Sulfaperin (IV)

Das IR-Spektrum zeigt bei 3320 cm^{-1} und bei 3180 cm^{-1} die Banden für NH- und CH- Valenzschwingungen. Die Bande bei 2980 cm^{-1} ist Wasserstoff-Valenzschwingungen zuzuordnen (Methylgruppe). Bei 1640 cm^{-1} liegt die Bande einer NH-Valenzschwingung. Drei Banden bei 1600 cm^{-1}, 1560 cm^{-1} und 1480 cm^{-1} sind C=C- und C=N- Valenzschwingungen zuzuordnen. Durch Ringschwingungen und CH-Deformationen treten Banden bei 910 cm^{-1} und 790 cm^{-1} auf.

Das NMR-Spektrum des Sublimats (Abb. 12) weist folgende Signale auf: Das Singulett bei δ = 8,15 ppm steht für die zwei isolierten symmetrischen Ringprotonen in Stellung 4 und 6 (Intensität 2). Die Protonen der Aminogruppe erscheinen als breites Signal zwischen δ = 6 ppm und δ = 6,6 ppm (Intensität 2) und werden mit D_2O ausgetauscht. Das Singulett bei δ = 2,1 ppm steht für die Protonen der Methylgruppe in Stellung 5.
Die Untersuchungsergebnisse bestätigen, daß es sich beim Pyrolyseprodukt als Sulfaperin (IV) um 2-Amino-5-methylpyrimidin (XIII) handelt.

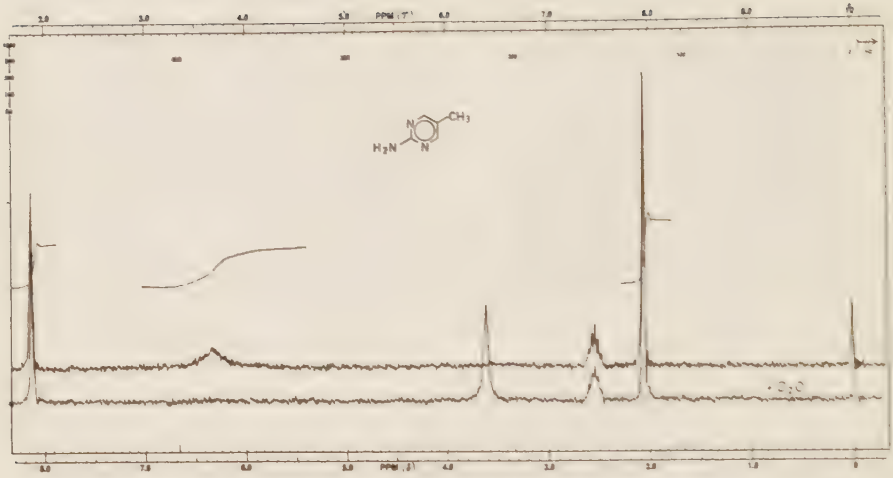
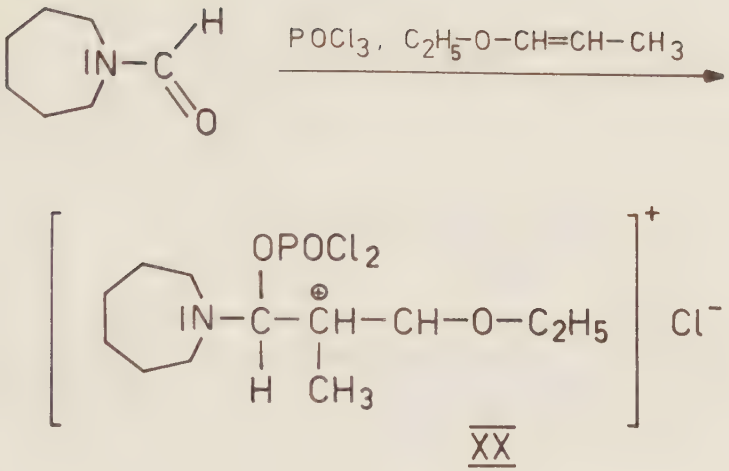


Abb. 12 NMR-Spektrum des Sublimats aus Sulfaperin (IV), gemessen in DMSO

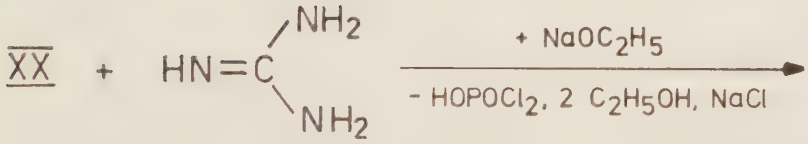
2. 4. 1. Darstellung von 2-Amino-5-methylpyrimidin (XIII)

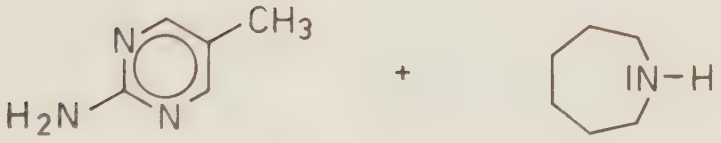
Die Synthese erfolgt nach einer modifizierten Aldehyddarstellung nach Vilsmeier und Haack in Anlehnung an Maisack et al. [24].

Statt Phosgen wird Phosphoroxidchlorid verwendet. Die Umsetzung von Äthylpropenyläther mit N-Formylhexamethylenimin in Gegenwart des Säurechlorids erfolgt in Benzol. Der Ringschluß mit Guanidin in Natriumäthylat ergab 2-Amino-5-methylpyrimidin (XIII) in 33 %iger Ausbeute.



XX



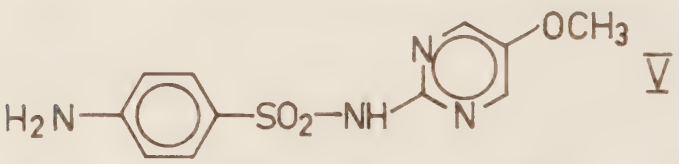


XIII

Zur Darstellung von 2-Amino-5-methylpyrimidin (XIII)

2. 5. Pyrolyse von Sulfametoxydiazin (V)

Die schonende pyrolytische Zersetzung von Sulfametoxydiazin (V) ergibt ein weißes Sublimat mit dem Schmp.81°



V

(Lit. 80-83° oder 86-88° [9]). Die Versuchsbedingungen - insbesondere die Temperatur, bei der die Pyrolyse durchgeführt wird, 240° höchstens 260°, - sind genau einzuhalten.

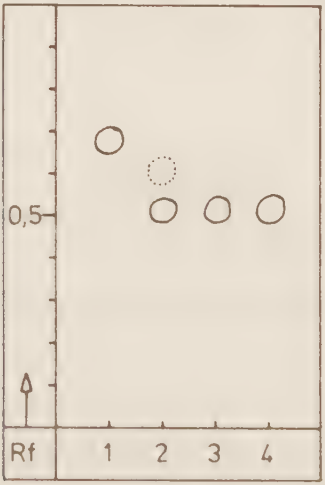


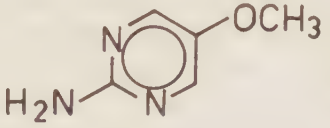
Abb. 13
Schematisches DC von Sulfametoxydiazin (V), seinen Pyrolyseprodukten und von 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV)

Fließmittel A
Detektion: 1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens

1 Sulfametoxydiazin (V)
2 Pyrolyseprodukt aus 1 nach einmaliger Sublimation
3 Pyrolyseprodukt aus 1 nach zweimaliger Sublimation
4 authentisches 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV)

Die DC-Untersuchung (Abb. 13) zeigt, daß nach einmaliger Sublimation das Gemisch zweier Verbindungen vorliegt. Neben dem Hauptprodukt Rf = 0,53 tritt ein schwach sichtbarer Fleck

mit Rf = 0,6 auf. Nach zweimaliger Sublimation ist nur noch der Hauptfleck nachweisbar, der beim Besprühen mit Ehrlich's Reagens nach zehnminütigem Erhitzen bei 100° Gelbfärbung zeigt. Rf-Wert und Anfärbbarkeit stimmen mit 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV) überein, das als Vergleichssubstanz nach Priewe und Gutsche [25] hergestellt wurde.



XIV

Sulfametoxydiazin (V) hat einen Rf-Wert von 0,68. Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung entsprechen den für 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV) berechneten Werten. Die Ausbeute beträgt 75 % d. Th. .

Im UV-Spektrum (Abb. 30) treten Maxima bei 234 nm ($\lg \varepsilon = 4{,}18$) und bei 327 nm ($\lg \varepsilon = 3{,}46$) auf.

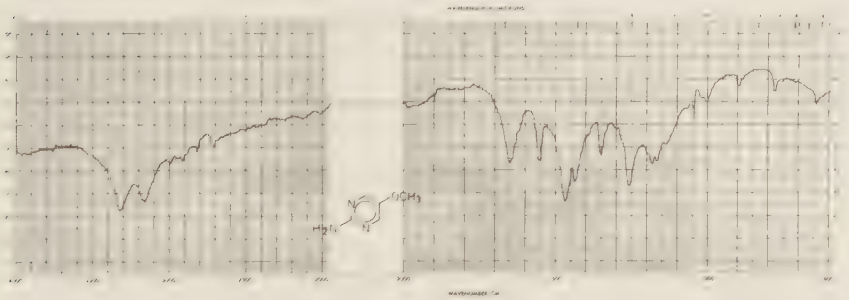


Abb. 14 IR-Spektrum des Sublimats aus Sulfametoxydiazin (V)

25) H.Priewe u. W.Gutsche, C.A. 59, 6421 (1963); Ger. Pat 1, 145, 622 (1963)

Das IR-Spektrum (Abb.14) zeigt zwei charakteristische Bandenbereiche von 3400 cm^{-1} bis 3100 cm^{-1} und von 1700 cm^{-1} bis 1500 cm^{-1} auf.
Bei 3350 cm^{-1} haben wir eine NH-Deformationsschwingung der aromatischen Aminogruppe, bei 3160 cm^{-1} eine CH-Valenzschwingungsbande. Bei 1650 cm^{-1} tritt eine weitere NH-Deformationsschwingung auf und bei 1550 cm^{-1} eine C=C-Valenzschwingung des Ringes. Die Bande bei 1250 cm^{-1} ist auf die Äthergruppe zurückzuführen.

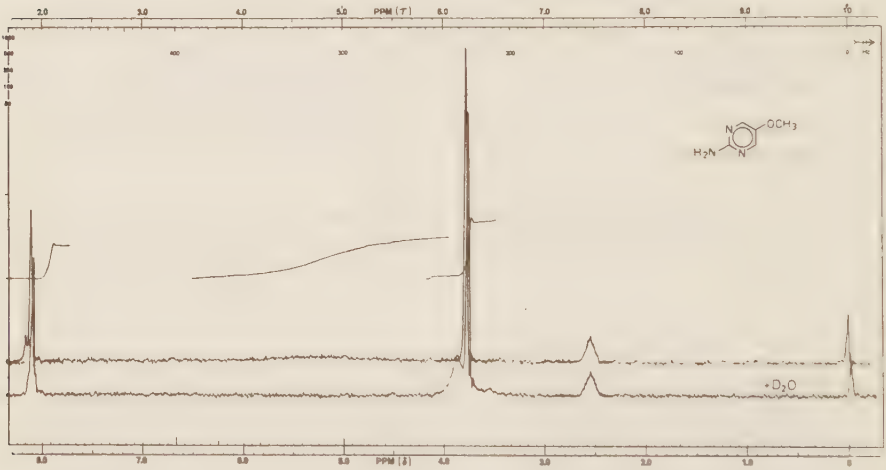


Abb. 15 NMR-Spektrum des Sublimats aus Sulfametoxydiazin (V), gemessen in DMSO

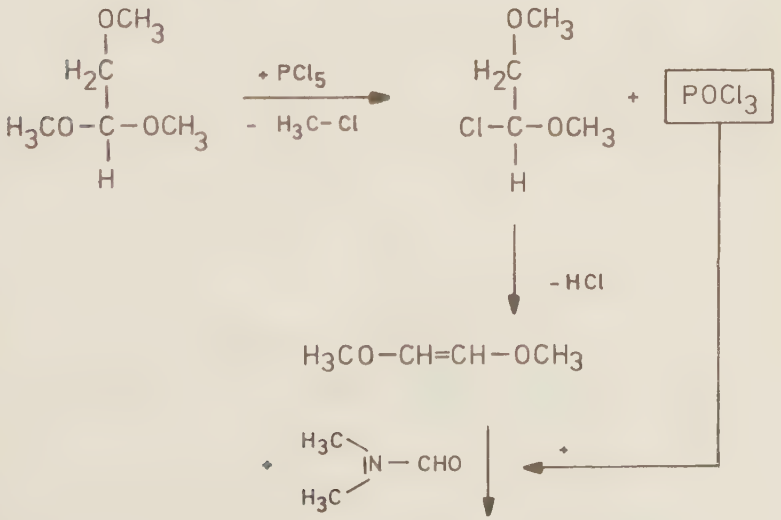
Im NMR-Spektrum erscheinen die Protonen der Methoxygruppe als Singulett bei δ = 3,8 ppm (Intensität 3). Die Protonen der Aminogruppe erzeugen das breite Signal zwischen δ = 4,8 ppm und 5,8 ppm (Intensität 2). Die zwei isolierten symmetrischen Ringprotonen in Stellung 4 und 6 ergeben das Singulett bei δ = 8,15 ppm.

Auf Grund dieser Ergebnisse ist das Pyrolyseprodukt aus Sulfametoxydiazin (V) als 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV) identifiziert.

Es wurde versucht, die Substanz mit Rf = 0,6 zu identifizieren. Dazu wurde sie von der Platte abgehoben, mit einem Lösungsmittel (z.B. Wasser, Äthanol, Aceton, Chloroform) eluiert und erneut dc untersucht. Sie konnte dc nicht mehr nachgewiesen werden.

2. 5. 1. Darstellung von 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV)

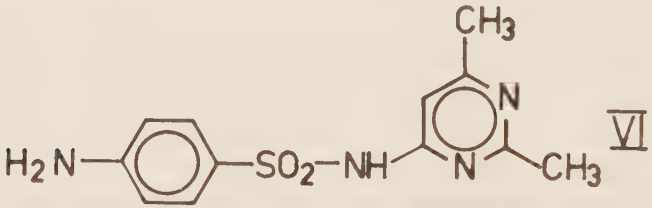
Die Synthese von 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV) erfolgte nach Priewe und Gutsche [25] aus 1,1,2-Trimethoxyäthan mit einem für die Vilsmeier-Reaktion geeigneten Kondensationsmittel (Phosphorpentachlorid), wobei zunächst eine der beiden 1-Methoxygruppen gegen Chlor ausgetauscht wird. Der Austausch der Methoxygruppe erfolgt unter Bildung von Methylchlorid und Phosphoroxychlorid, das für die Vilsmeier-Reaktion erforderlich ist. Anschließend wird Dimethylformamid hinzugegeben. Der Ringschluß erfolgt mit einer Guanidinsalzlösung in Natriummethylat. 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV) konnte in 50 %iger Ausbeute gewonnen werden.



vgl. Schema S.19

2. 6. Pyrolyse von Sulfisomidin (VI)

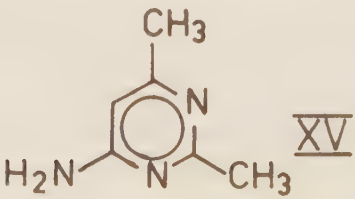
Sulfisomidin (VI) gibt bei schonender pyrolytischer Zersetzung und mehrfacher Sublimation ein weißes Produkt vom Schmp. 189° .



VI

Es ist darauf zu achten, daß die Pyrolysetemperatur von 240° bis höchstens 260° nicht überschritten wird, da sonst größere Mengen Zersetzungsprodukte auftreten. Andere Produkte als 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (XV) treten zwar auch bei den gewählten Bedingungen auf, aber nur in sehr geringer Menge.

Die DC-Untersuchung (Abb. 16) zeigt, daß nach einmaliger Sublimation Sulfisomidin (VI) vom Rf 0,49 vollständig gespalten wurde. Neben einem ausgeprägten Fleck vom Rf 0,31 treten zwei sehr schwach ausgebildete Flecke mit den Rf-Werten 0,42 und 0,66 auf. Mit Ehrlich's Reagens läßt sich nur die Substanz vom Rf 0,66 schwach lila anfärben, Erwärmen führt zu Farbintensivierung. Nach mindestens viermaliger Sublimation bleibt nur noch die Verbindung vom Rf 0,31 übrig. Diese Substanz entspricht 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin +) (XV).



XV

+) Freundlichst von Fa. Ciba-Geigy AG Wehr/Baden zur Verfügung gestellt.

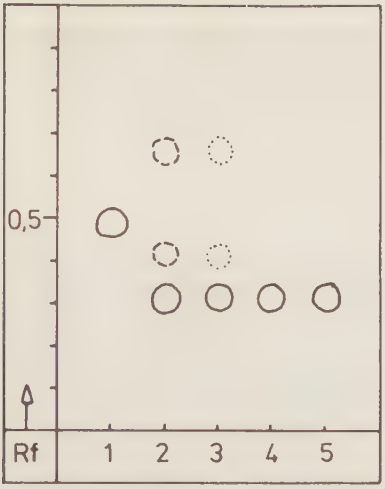


Abb. 16
Schematisches DC von Sulfisomidin (VI), seinen Pyrolyseprodukten und von 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (XV)
Fließmittel A
Detektion: 1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens
3. Dragendorff's Reagens

1 Sulfisomidin (VI)
2 Pyrolyseprodukt aus 1 nach einmaliger Sublimation
3 Pyrolyseprodukt aus 1 nach zweimaliger Sublimation
4 Pyrolyseprodukt aus 1 nach viermaliger Sublimation
5 authentisches 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (XV)

Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung stimmen mit den Werten für 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (XV) überein; die Ausbeute beträgt 68 % d. Th. .

Das UV-Spektrum des Sublimats (Abb. 29) ist identisch mit dem der Vergleichssubstanz. Drei Maxima liegen bei 203 nm ($\lg \varepsilon = 3{,}81$), bei 235 nm ($\lg \varepsilon = 3{,}97$) und bei 267 nm ($\lg \varepsilon = 3{,}66$).

Das IR-Spektrum des Sublimats (Abb. 17) stimmt mit dem Vergleichsspektrum von 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (XV) überein. Nach der Arbeit von Short und Thompson [11] können folgende Zuordnungen gemacht werden:
Ringschwingungen treten bei 980, 1550 und 1580 cm^{-1} auf.

Eine Deformationsschwingung von NH-Bindungen tritt bei 1660 cm^{-1} auf. Bei 3120 cm^{-1} liegt eine CH-Valenzschwingung. Diese Bande tritt nur bei Aminoderivaten des Pyrimidins auf. Die ausgeprägte Bande bei 3320 cm^{-1} ist einer NH-Valenzschwingung zuzuordnen.

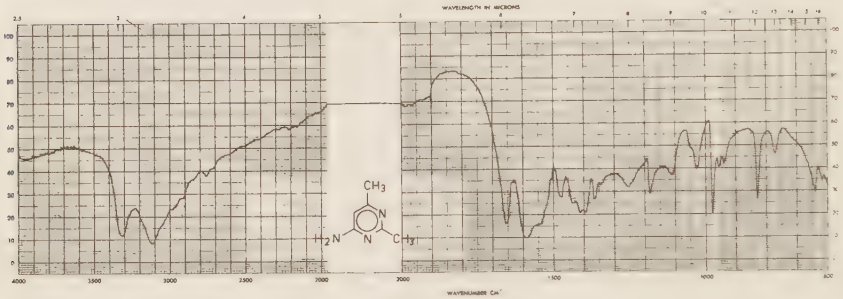


Abb. 17 IR-Spektrum des Sublimats aus Sulfisomidin (VI)

Das NMR-Spektrum des Sublimats weist folgende Signale auf (Abb. 18): Das Singulett bei δ = 6,1 ppm (Intensität 1) steht für das isolierte Ringproton in Stellung 5. Die Aminogruppe erscheint als breites Signal zwischen δ = 5,0 und 5,3 ppm (Intensität 2). Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D_2O. Die Protonen der zwei isolierten Methylgruppen in Stellung 2 und 6 ergeben zwei Singuletts bei δ = 2,5 ppm und bei δ = 2,3 ppm (Intensität 3).

Bei der Pyrolyse von Sulfisomidin (VI) bildet sich 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (XV).

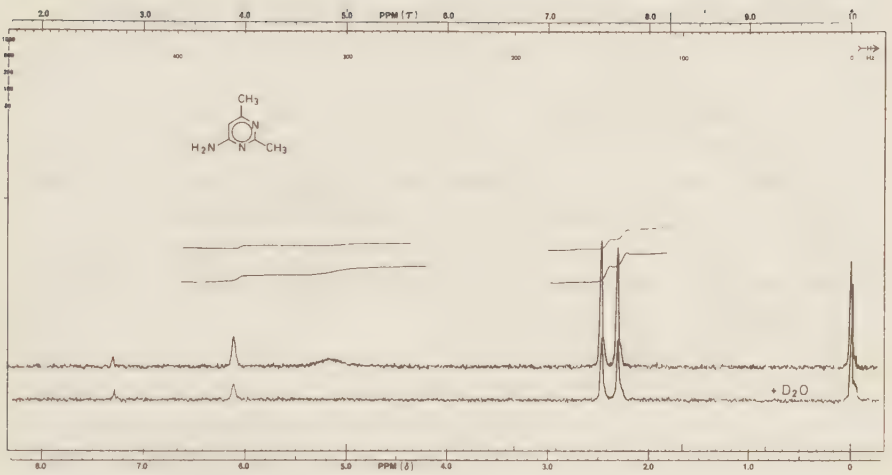
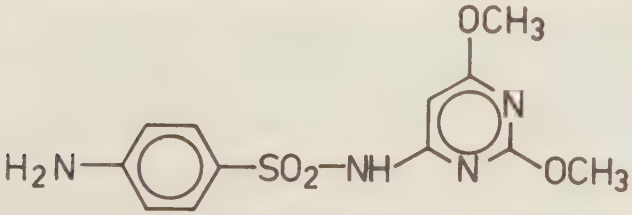


Abb. 18 NMR-Spektrum des Sublimats aus Sulfisomidin (VI), gemessen in $CDCl_3$

Hebt man die beiden schwach sichtbaren Flecke Rf = 0,42 und 0,66 von der Platte ab, eluiert mit Wasser, Äthanol oder Aceton und untersucht nochmals dc, so können beide Substanzen nicht mehr nachgewiesen werden.

2. 7. Pyrolyse von Sulfadimethoxin (VII)

Die schonende pyrolytische Spaltung von Sulfadimethoxin (VII)



VII

ergibt nach viermaliger Sublimation ein weißes Produkt vom

Schmp. 148° (Lit. 147 - 152° [26]).
Die Pyrolysetemperatur von 240° bis höchstens 260° darf nicht überschritten werden, da sonst zahlreiche Nebenprodukte entstehen.
Die DC-Untersuchung (Abb. 19) zeigt, daß nach einmaliger Sublimation neben Spuren von Sulfadimethoxin (VII), Rf = 0,59, drei Komponenten mit den Rf-Werten 0,22, 0,39 und 0,43 vorliegen. Das Hauptprodukt ist identisch mit 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin (XVI), Rf = 0,43, das als Vergleichssubstanz nach der Vorschrift von Bretschneider, Klötzer und Spiteller [26] dargestellt wurde.

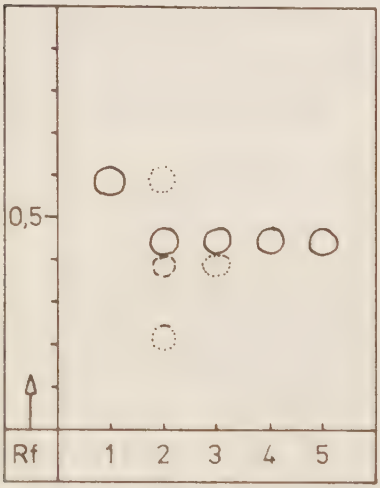


Abb. 19

Schematisches DC von Sulfadimethoxin (VII), seinen Pyrolyseprodukten mit zunehmender Sublimation und von 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin (XVI)

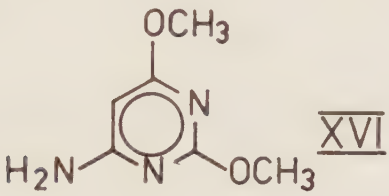
Fließmittel A
Detektion: 1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens
3. Dragendorff's Reagens

1 Sulfadimethoxin (VII)
2 Pyrolyseprodukt aus 1 nach einmaliger Sublimation
3 Pyrolyseprodukt aus 1 nach zweimaliger Sublimation
4 Pyrolyseprodukt aus 1 nach viermaliger Sublimation
5 authentisches 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin (XVI)

---

26) H. Bretschneider, W. Klötzer, G. Spiteller, Mh. Chem. 92, 132 (1961)

Die Werte der Elementaranalyse und der Molekulargewichtsbestimmung des Sublimats stimmen mit den für 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin (XVI) berechneten Werten überein. Die Ausbeute beträgt 23% d. Th. .



XVI

Das UV-Spektrum (Abb. 28) des Pyrolyseproduktes aus Sulfadimethoxin (VII) zeigt drei Maxima bei 207 nm ($\lg \varepsilon = 3{,}95$), 226 nm ($\lg \varepsilon = 3{,}9$) und 256 nm ($\lg \varepsilon = 3{,}93$).

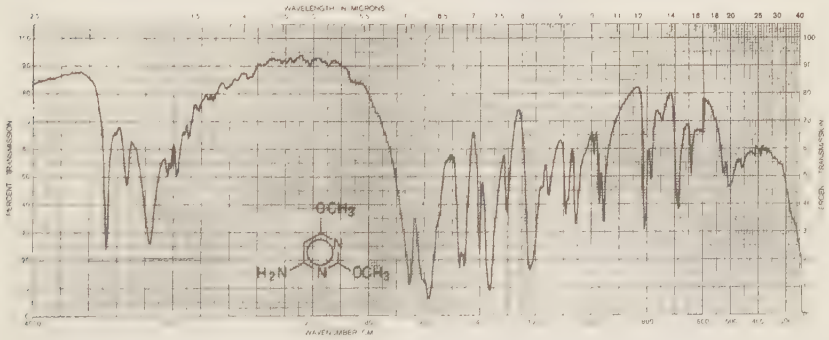


Abb. 20 IR-Spektrum des Sublimats aus Sulfadimethoxin (VII)

Das IR-Spektrum des Sublimats aus Sulfadimethoxin (VII) ist mit dem von 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin (XVI) identisch. Die Bande bei 3440 cm^{-1} ist einer NH-Valenzschwingung zuzuordnen, die bei 3120 cm^{-1} steht für eine CH-Valenzschwingung, die nur bei Aminoderivaten des Pyrimidins vorkommt. Die Methoxygruppen bewirken Absorption bei 2980 cm^{-1}. Weitere ausgeprägte Banden im Bereich 1650 - 1250 cm^{-1} rühren von Wechselwirkungseffekten der Ringdoppelbindungen her.

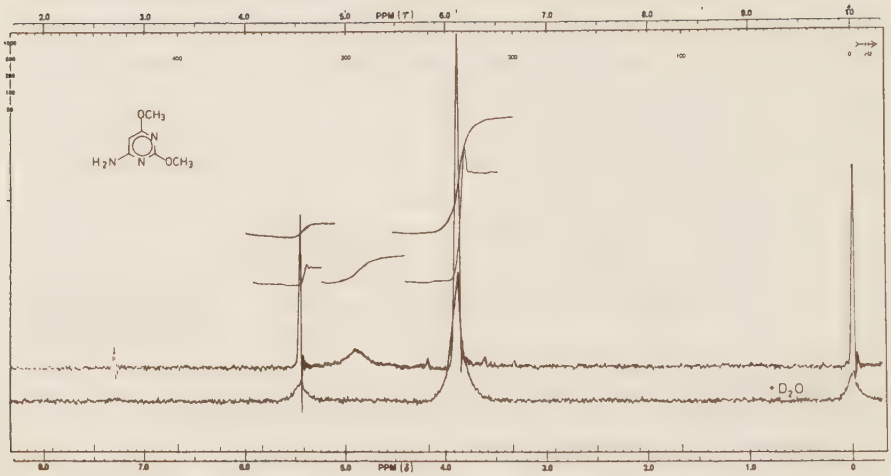


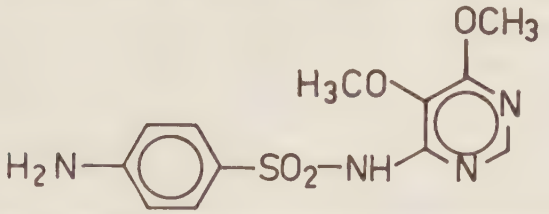
Abb. 21 NMR-Spektrum des Pyrolyseproduktes aus Sulfadimethoxin (VII), gemessen in $CDCl_3$

Das isolierte Proton am C-5 erscheint als Singulett bei δ = 5,45 ppm (Intensität 1). Die Protonen der Aminogruppe in 4 geben ein breites Signal zwischen δ = 4,8 und 5,1 ppm (Intensität 2). Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D_2O. Das Singulett bei δ = 3,9 ppm (Intensität 6) steht für die Protonen der Methoxygruppen in 2 und 6.
Die Analyse des Pyrolyseproduktes aus Sulfadimethoxin (VII) ergab 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin (XVI).

Es wurde versucht, die Substanzen mit den Rf-Werten 0,22 und 0,39 zu isolieren. Letztere zeigt Anfärbbarkeit mit Dragendorff's Reagens. Die Flecke wurden von der DC-Platte gehoben, mit Äthanol eluiert und erneut aufgetragen. Ein Nachweis der Flecke war dc nicht mehr möglich.

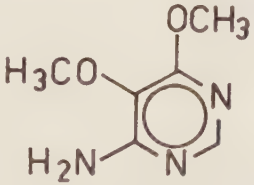
2. 8. Pyrolyse von Sulformetoxin (VIII)

Die schonende pyrolytische Zersetzung von Sulformetoxin (VIII)



VIII

bei 240 - 260° liefert nach fünfmaliger Sublimation ein weißes Produkt mit dem Schmp. 88° (Lit. 88-89° [27]), der mit dem von 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (XVII) identisch ist.



XVII

Nach einmaliger Sublimation zeigt die DC-Untersuchung (Abb.22) neben einem Hauptfleck vom Rf 0,58 drei weitere schwächere Flecke mit den Rf-Werten 0,35 , 0,63 und 0,68 , wobei sich die Flecke 0,35 und 0,63 mit Ehrlich's Reagens gelb färben, der Fleck 0,35 aber erst nach dem Erhitzen (10 min./100°). Der Fleck 0,63 ist identisch mit Sulformetoxin (VIII). Nach mehrmaliger Sublimation erhält man ein dc-reines Produkt mit dem Rf-Wert 0,58, der mit dem von authentischem 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (XVII) identisch ist. Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung stimmen mit den berechneten Werten überein. Die Ausbeute beträgt nur 16 % d. Th. .

Das UV-Spektrum (Abb. 30) des Pyrolyseproduktes aus Sulformetoxin (VIII) zeigt Maxima bei 202 nm ($\lg \varepsilon$ = 3,95), 223 nm ($\lg \varepsilon$ = 3,95) und bei 261 nm ($\lg \varepsilon$ = 3,92).

---

27) A. Grüssner, M.Montavan, O.Schnider, Mh.Chem. 96,1677 (1965)

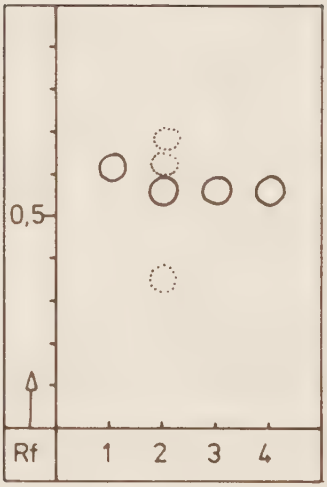


Abb. 22

Schematisches DC von Sulformetoxin (VIII) und seinen Pyrolyseprodukten sowie von 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (XVII)

Fließmittel A
Detektion: 1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens
3. Dragendorff's Reagens

1 Sulformetoxin (VIII)
2 Pyrolyseprodukt aus 1 nach einmaliger Sublimation
3 Pyrolyseprodukt aus 1 nach fünfmaliger Sublimation
4 authentisches 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (XVII)

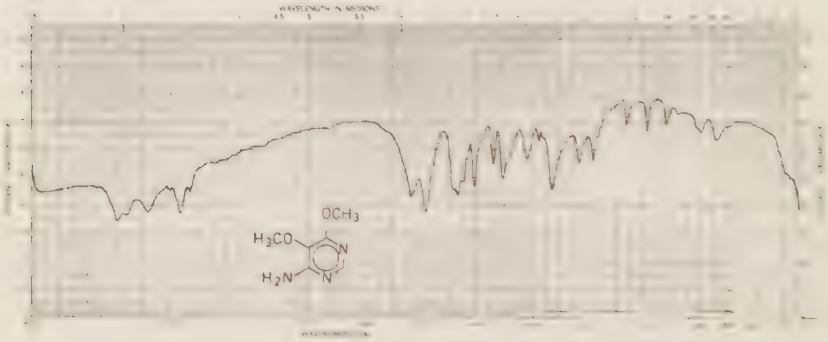


Abb. 23 IR-Spektrum des Pyrolyseproduktes aus Sulformetoxin (VIII)

Im IR-Spektrum (Abb. 23) des Pyrolyseproduktes aus Sulformetoxin steht die Bande bei 3440 cm^{-1} für eine NH-Valenzschwingung. Die bei allen Aminopyrimidinen bei 3120 cm^{-1} auftretende Bande wird durch eine CH-Valenzschwingung hervorgerufen. Ringschwingungen treten im Bereich 950 - 1600 cm^{-1} auf. Bei 1660 cm^{-1} liegt eine NH-Deformationsschwingung.

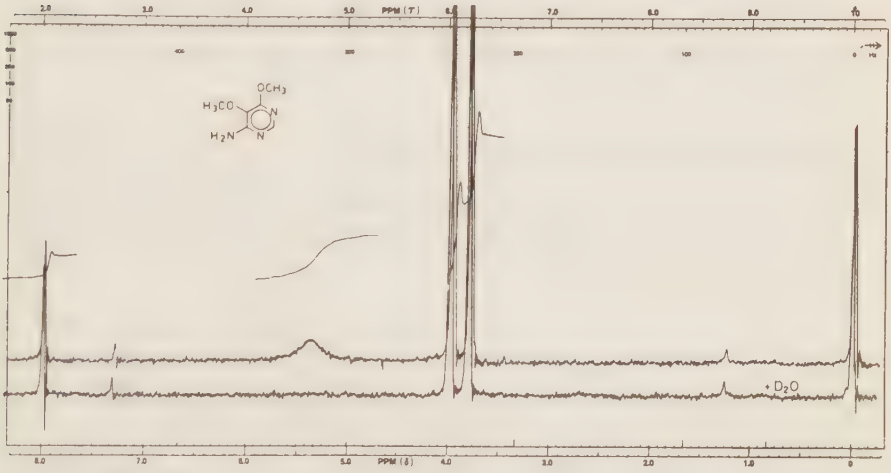


Abb. 24 NMR-Spektrum des Pyrolyseproduktes aus Sulformetoxin (VIII), gemessen in $CDCl_3$

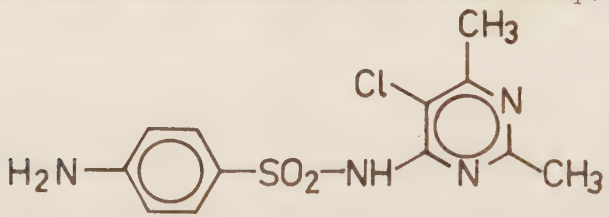
Im NMR-Spektrum geben die Protonen der Methoxygruppen zwei Singuletts bei δ = 3,85 und 3,95 ppm (Intensität 6), während die NH_2-Protonen als Signal bei δ = 5,35 ppm (Intensität 2) erscheinen, das mit D_2O ausschüttelbar ist. Das isolierte Ringproton in 2 erscheint als Singulett bei δ = 7,94 ppm (Intensität 1).
Beim Fleck mit Rf = 0,58 handelt es sich aufgrund der Untersuchungen eindeutig um 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (XVII).

Zur Identifizierung der Nebenprodukte, die beide mit Dragendorff's Reagens schwach anfärbbar sind, werden sie, wie bei Sulfamerazin (II) beschrieben, weiter untersucht. Sie konnten nicht mehr nachgewiesen werden.

Die beiden 4-Aminopyrimidin-Derivate Sulfadimethoxin (VII) und Sulformetoxin (VIII) können als weitere Pyrolyseprodukte keine Guanidin-Derivate liefern. Vielmehr müßte es sich um Abkömmlinge des Harnstoffs handeln.
Das bei Sulfadimethoxin (VII) theoretisch zu erwartende Ausgangsprodukt Harnstoff sowie das Zwischenprodukt 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin[26] (XXVIII) konnten nicht nachgewiesen werden. Oxalsäuredimethylester als Ausgangsprodukt der Pyrimidinkomponente 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin[27] (XVI) von Sulformetoxin (VIII) war als Pyrolyseprodukt nicht entstanden.

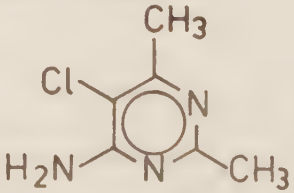
2. 9. Pyrolyse von Sulfaklomid (IX)

Das bei der pyrolytischen Zersetzung von Sulfaklomid (IX) bei 240 - 260° erhaltene Sublimat hat einen Schmp. von 165°,



IX

der mit dem von 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII) (Lit. 164-168° [9]) übereinstimmt. Die Vergleichssubstanz wurde in eigenen Versuchen hergestellt.



XVIII

Nach einmaliger Sublimation zeigt die DC-Untersuchung (Abb.25) neben einem Hauptprodukt noch Spuren von Sulfaklomid (IX) mit dem Rf-Wert 0,58. Bei nochmaliger Sublimation ist das Pyrolyseprodukt (Rf = 0,47) mit 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII) identisch. Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung ergeben bestätigende Werte. Die Ausbeute beträgt 86 % d.Th. .

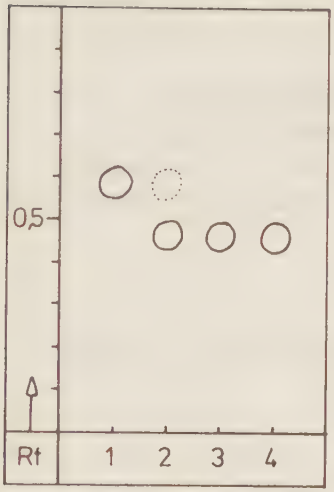


Abb. 25

Schematisches DC von Sulfaklomid (IX), seinem Pyrolyseprodukt sowie von 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII)

Fließmittel A
Detektion: 1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens

1 Sulfaklomid (IX)
2 Pyrolyseprodukt aus 1 nach einmaliger Sublimation
3 Pyrolyseprodukt aus 1 nach zweimaliger Sublimation
4 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII)

Das UV-Spektrum (Abb. 29) des Pyrolyseproduktes aus Sulfaklomid (IX) zeigt Maxima bei 205 nm ($\lg \varepsilon$ = 3,99), bei 236 nm ($\lg \varepsilon$ = 3,87) und bei 277 nm ($\lg \varepsilon$ = 3,73).

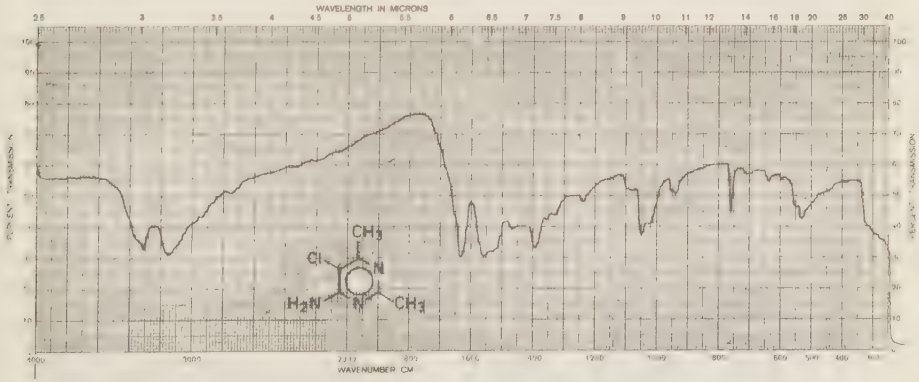


Abb. 26 IR-Spektrum des Pyrolyseproduktes aus Sulfaklomid (IX)

Die IR-Spektren des Pyrolyseproduktes aus Sulfaklomid (IX) und von 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII) zeigen dieselben Banden (Abb. 26).
Die 3320 cm^{-1} -Bande ist einer NH-Valenzschwingung, die 3160 cm^{-1} -Bande ist einer CH-Valenzschwingung zuzuordnen. Ringschwingungen treten bei 960, 1060, 1410 und 1570 cm^{-1} auf. Die Kohlenstoff-Chlor-Schwingung bewirkt eine ausgeprägte Bande bei 770 cm^{-1}.

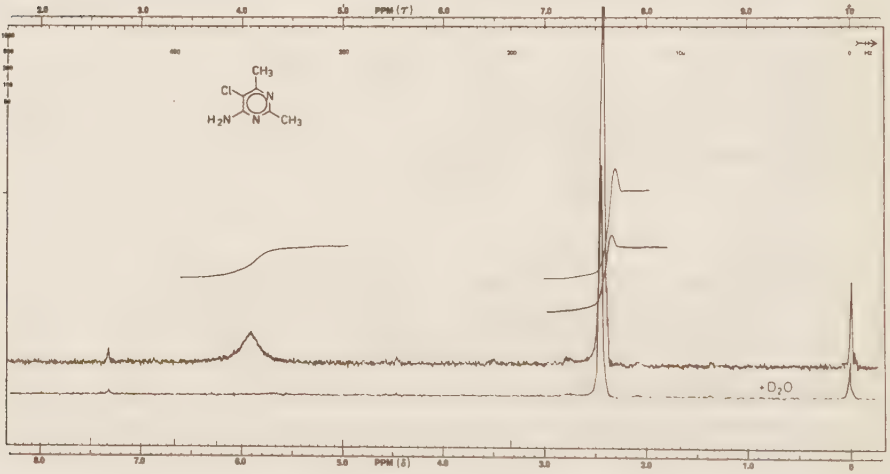
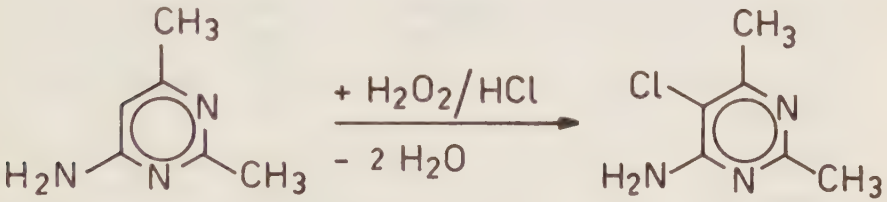


Abb. 27 NMR-Spektrum des Pyrolyseprodukts aus Sulfaklomid (IX), gemessen in $CDCl_3$

Im NMR-Spektrum steht das breite Signal zwischen δ = 5,6 und 6,2 ppm (Intensität 2) für die Aminogruppe in 4. Das Signal verschwindet bei Zusatz von D_2O. Die Protonen der Methylgruppe in 2 und 6 ergeben das Singulett bei δ = 2,4 ppm mit der Intensität 6. Durch das elektronegative Chlor in 5 fallen die erwarteten zwei Singuletts der Methylgruppen zusammen. (vergleiche Abb. 18).
Die Untersuchungen bestätigen, daß es sich bei dem Pyrolyseprodukt aus Sulfaklomid (IX) um 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII) handelt.

2.9.1. Darstellung von 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII)

Die Vergleichssubstanz 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII) wird dargestellt, indem 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (XV) in H_2O_2-haltiger Lösung mit konzentrierter Salzsäure versetzt wird:



XV XVIII

Die Chlorierung[28)-31)] in Stellung 5 des Pyrimidinringes erfolgt sehr leicht, da diese Stelle elektronenreicher ist als die 2-, 4- oder 6-Stellung; außerdem ist sie die einzige unsubstituierte Stelle.

---

28) D.J. Brown in Heterocyclic Compounds, Vol. 15 , Interscience Publishers Inc., New York 1962,S. 8

29) O.E. Polansky u. M.A. Grassberger, Mh.Chem.94, 662 (1963)

30) T. Nishiwaki, Tetrahedron (London) 22, 2401 (1966)

31) T. Johnson, J.Amer.chem.Soc. 65,1218 (1943)

3. Vergleich der Pyrolyseprodukte

3.1. UV-Spektren der Pyrolyseprodukte (Abb. 28-30, Tab. 3)

UV-Spektren von Aminopyrimidinen wurden in der Hauptsache aufgenommen, um zu beurteilen, ob die Amino- oder Imino-

Pyrimidin		λ max.I nm	λ max.II nm	λ max.III nm
2-Amino-	(X)	-	227	297
2-Amino-4-methyl-	(XI)	-	227	293
2-Amino-4,6-dimethyl-	(XII)	-	229	290
2-Amino-5-methyl-	(XIII)	-	229	304
2-Amino-5-methoxy-	(XIV)	-	234	327
4-Amino-2,6-dimethyl-	(XV)	203	235	257
4-Amino-5-chlor-2,6-dimethyl-	(XVIII)	205	236	277
4-Amino-2,6-dimethoxy-	(XVI)	207	226	256
4-Amino-5,6-dimethoxy-	(XVII)	202	223	261

Tab. 3 Übersicht über die Lage der UV-Absorptionsmaxima der durch Pyrolyse erhaltenen Aminopyrimidine (gemessen in Methanol)

formen überwiegen. Brown und Short [32] sowie Brown, Hoeger und Mason [33] konnten zeigen, daß 2-Aminopyrimidin (X) vorwiegend in der Aminoform vorliegt. Zu einer speziellen Identifizierung können die UV-Spektren jedoch nicht verwendet werden, da die Absorptionsmaxima der Substanzen keine wesentlichen Unterschiede zeigen. Eine gewisse Gesetzmäßigkeit läßt sich aber erkennen, so daß eine grobe Zuordnung möglich ist.
Beim Vergleich der Absorptionsmaxima kann zunächst entschieden

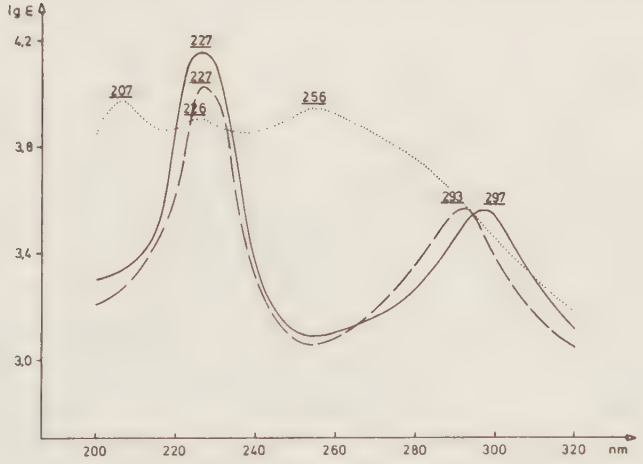


Abb. 28 UV-Spektren von
———— 2-Aminopyrimidin (X)
— — — 2-Amino-4-methylpyrimidin (XI)
····· 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin (XVI)

---

32) D.J.Brown, L.N. Short, J.chem. Soc. (London) 1953, 331
33) D.J.Brown, E.Hoeger, S.F. Mason, J. chem. Soc. (London) 1955, 4035

werden, ob ein 2-Amino- oder ein 4-Aminopyrimidin vorliegt. Die hier eingesetzten 2-Aminopyrimidine (2-Amino- (X), 2-Amino-4-methyl- (XI), 2-Amino-4,6-dimethyl- (XII), 2-Amino-5-methyl- (XIII), 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV)) haben alle zwei Maxima. Die Maxima bei niederen Wellenlängen liegen zwischen 227 nm und 234 nm, die Maxima bei höheren Wellenlängen zwischen 290 und 327 nm. Trägt das 2-Aminopyrimidin eine Methyl-oder Methoxy-Gruppe in Stellung 5, liegt das zweite Maximum immer über 300 nm. Erfolgt eine Methyl- oder Dimethyl-Substitution in 4 oder 4 und 6, ist das zweite Maximum unter 300 nm zu finden.

Alle berücksichtigten 4-Aminopyrimidine (4-Amino-2,6-dimethyl-

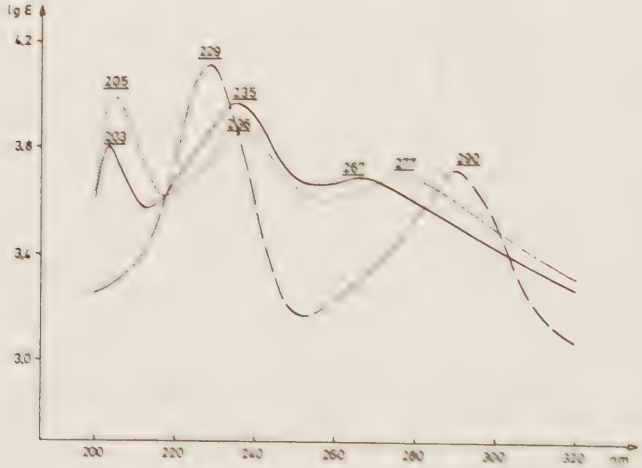


Abb. 29 UV-Spektren von

——— 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (XV)

— — — 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (XII)

····· 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethyl-pyrimidin (XVIII)

(XV), 4-Amino-2,6-dimethoxy- (XVI), 4-Amino-5,6-dimethoxy- (XVII) und 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII)) weisen drei Maxima auf. Die ersten Maxima liegen bei 202 bis 207 nm, die zweiten bei 223 bis 236 und die dritten bei 256 bis 277 nm. Erfolgt in 2 und 6 Methoxy- statt Methylsubstitution, ergibt sich beim ersten Maximum eine unwesentliche Verschiebung zur höheren Wellenlänge, während die beiden anderen Maxima eine Verschiebung um ca. 10 nm zum niederen Wellenlängenbereich erfahren. Zusätzliche Chlor-Substitution in 5 bei XV ändert das dritte Maximum um 10 nm nach höherem Bereich. Die Dimethoxysubstitution in 5 und 6 statt in 2 und 6 bringt eine geringfügige Änderung der Lagen der Absorptionsmaxima.

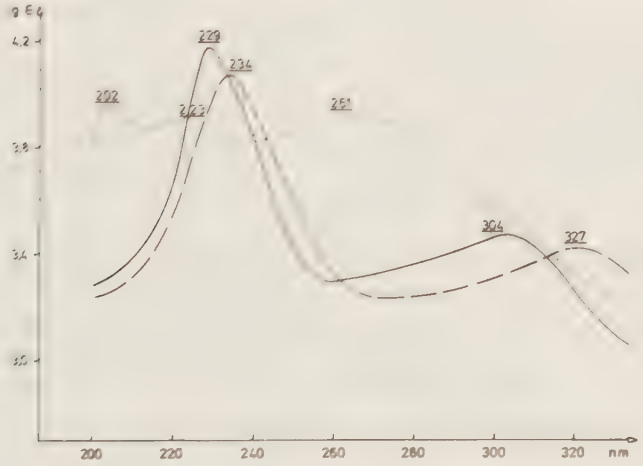


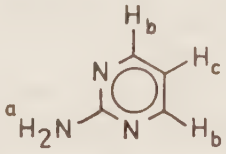
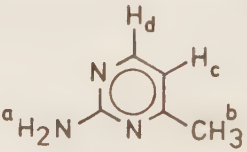
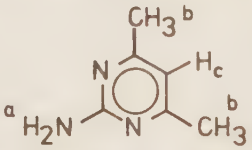
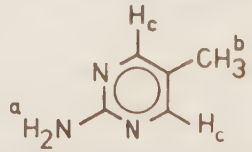
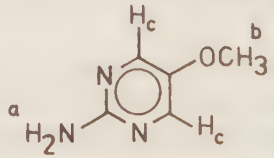
Abb. 30 UV-Spektren von

———— 2-Amino-5-methylpyrimidin (XIII)

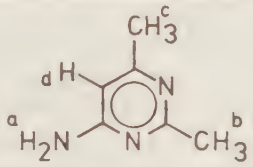
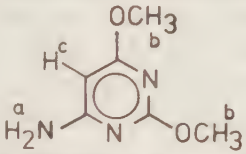
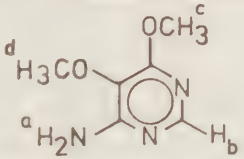
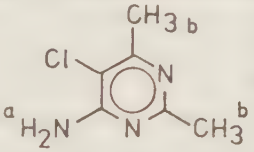
— — — 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV)

····· 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (XVII)

3. 2. Tabellarische Zusammenstellung der NMR-Spektren

Pyrimidin		Signale ppm
2-Amino-		(a) Signal 5,5-6,3 (b) Triplett 6,55 (c) Dublett 8,25
2-Amino- 4-methyl-		(a) Signal 5,3-5,9 (b) Singulett 2,3 (c) Dublett 6,4 (d) Dublett 8,15
2-Amino- 4,6-dimethyl-		(a) Signal 5,6-6,2 (b) Singulett 2,25 (c) Singulett 6,3
2-Amino- 5-methyl-		(a) Signal 6,0-6,6 (b) Singulett 2,1 (c) Singulett 8,15
2-Amino- 5-methoxy-		(a) Signal 4,8-5,8 (b) Singulett 3,8 (c) Singulett 8,15

Tab. 4 Struktur und NMR-Signale der Pyrolyseprodukte

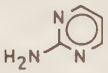
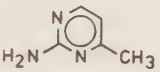
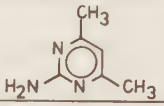
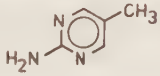
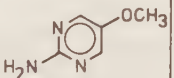
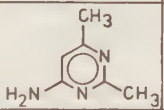
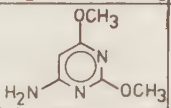
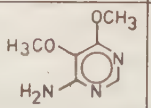
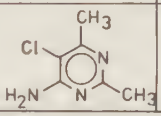
Pyrimidin	Signale ppm
4-Amino- 2,6-dimethyl- 	(a) Signal 5,0-5,3 (b) Singulett 2,3 (c) Singulett 2,5 (d) Singulett 6,1
4-Amino- 2,6-dimethoxy- 	(a) Signal 4,8-5,1 (b) Singulett 3,9 (c) Singulett 5,45
4-Amino- 5,6-dimethoxy- 	(a) Signal 5,35 (b) Singulett 7,94 (c) Singulett 3,8 (d) Singulett 3,95
4-Amino-5-chlor- 2,6-dimethyl- 	(a) Signal 5,6-6,2 (b) Singulett 2,4

Tab. 4 Fortsetzung

3. 3. Diskussion der Pyrolyse

Nach Durchführung der Pyrolyseversuche lassen sich zusammenfassend folgende Aussagen machen:
Die aus den Pyrimidinsulfonamiden I bis IX entstehenden Produkte sind mit den entsprechenden Aminopyrimidinen X bis XVIII identisch. Die Spaltprodukte müssen ein- oder mehrmals der Mikrosublimation unterworfen werden, bis sie dc rein sind. Die Schmelzpunkte der abgespaltenen Aminopyrimidine können zur Identifizierung verwendet werden. Sie stimmen mit den Literaturangaben überein (Tab. 5).
Die Ausbeuten der Aminopyrimidine fallen sehr unterschiedlich aus. Sie schwanken zwischen 16 % und 94 %. Beinahe quantitative Ergebnisse (90 % bis 94 %) wurden beim unsubstituierten 2-Aminopyrimidin (X) und den Mono- und Dimethylderivaten erzielt. Eine Ausnahme bildet 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (XV) mit 68 %. Bei einfacher Methoxysubstitution (2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV)) liegt die Ausbeute bei 75 %. Bei den Dimethoxyderivaten 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin mit 23 % und 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (XVII) mit 16 % liegen sie am tiefsten.
Die bei der Pyrolyse entstehenden Dämpfe schwärzen Bleiacetat-Papier mit Ausnahme von Sulfadiazin (I) und Sulfaklomid (IX). Mit Ehrlich's Reagens werden nur die 2-Aminopyrimidine aus den Sulfonamiden I bis V gelb bzw. lila gefärbt, die aus den Sulfonamiden VI bis IX entstehenden 4-Aminopyrimidine zeigen keine Färbung.

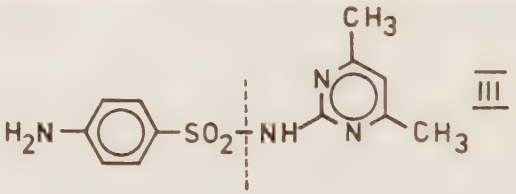
Die Pyrolyseergebnisse der Pyrimidinsulfonamide sind in Tabelle 5 zusammengestellt:

Sulfonamid	Rf-Wert	Pyrolyseprodukt (Ausbeute)	Rf-Wert	Schmp. °C
Sulfadiazin (I)	0,58	2-Amino-pyrimidin (93 %) 	0,49	127
Sulfamerazin (II)	0,59	2-Amino-4-methyl-pyrimidin (92 %) 	0,48	155
Sulfadimidin (III)	0,60	2-Amino-4,6-di-methylpyrimidin (90 %) 	0,44	152
Sulfaperin (IV)	0,59	2-Amino-5-methyl-pyrimidin (94 %) 	0,56	192
Sulfametoxy-diazin (V)	0,56	2-Amino-5-methoxy-pyrimidin (75 %) 	0,53	80
Sulfisomidin (VI)	0,48	4-Amino-2,6-di-methylpyrimidin (68 %) 	0,31	183
Sulfadimeth-oxin (VII)	0,59	4-Amino-2,6-di-methoxypyrimidin (23 %) 	0,43	148
Sulformetoxin (VIII)	0,63	4-Amino-5,6-di-methoxypyrimidin (16 %) 	0,58	88
Sulfaklomid (IX)	0,58	4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyri-midin (86 %) 	0,47	165

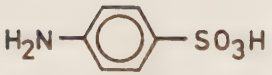
Tab. 5 Pyrolyseprodukte aus Pyrimidinsulfonamiden (Fließmittel A)

4. Saure Hydrolyse von Pyrimidinsulfonamiden

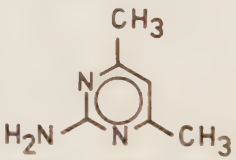
Venturella [34] führte mit einigen Pyrimidinsulfonamiden eine säurekatalysierte Hydrolyse durch. Für Sulfadiazin (I), Sulfamerazin (II) und Sulfadimidin (III) waren die Ergebnisse wenig überraschend, da jeweils Sulfanilsäure (XXI) und das entsprechende Aminopyrimidin isoliert werden konnten.



III

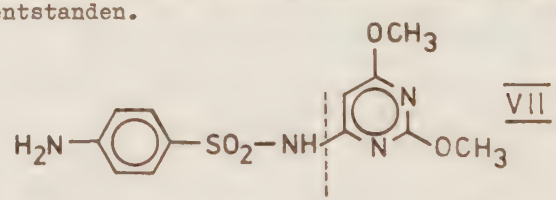


XXI

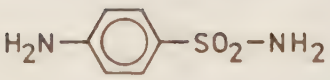


XII

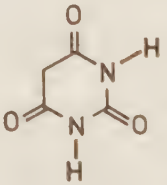
Ein anderes Ergebnis lieferte Sulfadimethoxin (VII), da Sulfanilamid (XXII) und Barbitursäure (XXIX) als Hydrolyseprodukte entstanden.



VII



XXII



XXIX

Dieses unerwartete Ergebnis beruht auf dem nucleophilen Austausch der Sulfanilamidogruppe, während man normaler-

34) V.S. Venturella, J. Pharmac. Sciences 57, 1151 (1968)

weise nur nucleophile Substitution der Methoxygruppen, die sich in 2-, 4- oder 6-Stellung des Pyrimidinringes befinden, erwartet hätte [35)36)]. Daniels et al. [37)] zeigte, daß bei der Hydrolyse von Sulfadimethoxin (VII) die Substitution der Methoxygruppen durch die Anwesenheit der Sulfanilamidogruppe beschleunigt wird. Quantitative Ergebnisse wurden in der Arbeit von Venturella [34)] nach 4-6 Std. erzielt; Daniels [36)] berichtet über 40 %ige Umsetzung nach 1,5 Std. mit 3,6 N HCl und 64,4 % nach 5,5 Std. mit 3,6 N H_2SO_4.

Das Ergebnis der Arbeit von Venturella [34)] kann aus folgender Tabelle entnommen werden:

Sulfonamid	Hydrolyseprodukte	
Sulfadiazin (I) (10 g, 150 ml 2 N HCl, 5 Std.)	Sulfanilsäure (XXI)	36,1 %
	2-Aminopyrimidin·HCl (X)	40,1 %
Sulfamerazin (II) (10 g, 150 ml 2 N HCl, 7 Std.)	Sulfanilsäure (XXI)	94,5 %
	2-Amino-4-methyl-pyrimidin (XI)	85,0 %
Sulfadimidin (III) (10 g, 135 ml 2 N HCl, 6 Std.)	Sulfanilsäure (XXI)	94,7 %
	2-Amino-4,6-dimethyl-pyrimidin (XII)	87,0 %
Sulfadimethoxin (VII) (20 g, 150 ml 2 N HCl, 5 Std.)	Sulfanilamid (XXII)	65,0 %
	Barbitursäure (XXIX)	98,6 %

Tab. 7 Hydrolyseprodukte von Pyrimidinsulfonamiden nach V.S. Venturella

35) D.J. Brown, The Pyrimidines; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 16, Interscience Publishing Co., New York, 1962, S. 232

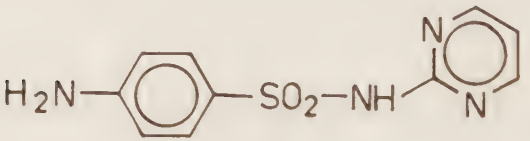
36) R. Daniels, L.T. Grady and L. Bauer, J. org. Chemistry 27, 4710 (1962)

37) R. Daniels, L.T. Grady and L. Bauer, J. Amer. chem. Soc. 87, 1531 (1965)

In den folgenden Untersuchungen werden die in Tabelle 1 aufgeführten Pyrimidinsulfonamide der salzsauren Hydrolyse unterworfen.

4. 1. Hydrolyse von Sulfadiazin (I)

Sulfadiazin (I) wird mit 2 N HCl unter Rückfluß erhitzt.



I

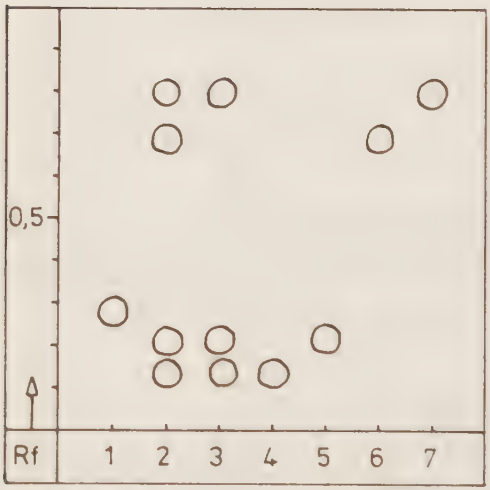


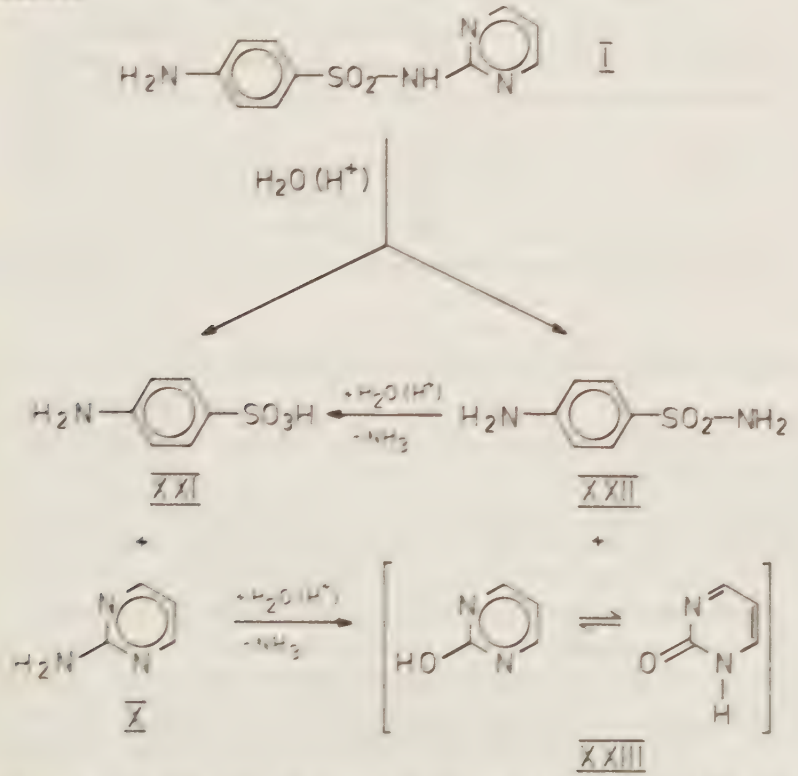
Abb. 31

Schematisches DC von Sulfadiazin (I) und seinen Hydrolyseprodukten

Fließmittel D
Detektion: 1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens

1 Sulfadiazin (I)
2 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 5 Std.
3 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 16 Std.
4 2-Hydroxypyrimidin (XXIII)
5 Sulfanilsäure (XXI)
6 2-Aminopyrimidin (X)
7 Sulfanilamid (XXII)

Nach 5 Std. kann in (Anl. 3), neben Sulfadiazin (I), Rf = 0,28, mehr nachgewiesen werden. Es entstehen vier Hydrolyseprodukte, die als 2-Hydroxypyrimidin (XXIII), Rf = 0,14, Sulfanilsäure (XXI), Rf = 1,23, 2-Aminopyrimidin (X), Rf = 0,6? und Sulfanilamid (XXII), Rf = 0,7? identifiziert werden konnten. Nach 16 Std. kann kein 2-Aminopyrimidin (X) mehr nachgewiesen werden. Es wird zu 2-Hydroxypyrimidin (XXIII) hydrolysiert. Beim Besprühen mit Ehrlich's Reagens zeigen die Flecke mit den Rf-Werten 1,23 und 0,7? und die Ausgangssubstanz Gelbfärbung. Nach dem Erhitzen (10 min. bei 100°) wird 2-Aminopyrimidin (X) gelb und 2-Hydroxypyrimidin (XXIII) lila gefärbt.



Anl. 32 Schema der hydrolytischen Spaltung von Sulfadiazin (I,

Da Sulfanilsäure (XXI) und Sulfanilamid (XXII) entstehen, erfolgt die Hydrolyse sowohl an der Sulfonamidgruppierung, als auch an der Aminogruppe des Pyrimidinrings (s.Abb. 32). Wird die Sulfonamidgruppe gespalten, so erhält man als Reaktionsprodukte Sulfanilsäure (XXI) und 2-Aminopyrimidin (X). Wird das Molekül dagegen an der Aminogruppe des Pyrimidins gespalten, so entstehen Sulfanilamid (XXII) und 2-Hydroxypyrimidin (XXIII). Bei fortschreitender Hydrolyse bildet sich aus Sulfanilamid (XXII) unter Abspaltung von Ammoniak Sulfanilsäure (XXI), und aus 2-Aminopyrimidin (X) entsteht 2-Hydroxypyrimidin (XXIII).

Zum Vergleich wird 2-Aminopyrimidin (X) unter den gleichen Bedingungen der sauren Hydrolyse unterworfen. Nach etwa 14 Std. war vollständige Hydrolyse zu 2-Hydroxypyrimidin (XXIII) erfolgt. Die Substanz konnte in nur 17 %iger Ausbeute isoliert werden, da ein erheblicher Verlust [38] beim Neutralisieren und Trocknen eintrat. Die Darstellung nach Bly und Mellon [39] durch alkalische Hydrolyse von 2-Aminopyrimidin (X) ergibt Ausbeuten von über 65 %, ist aber mit erheblichem apparativem Aufwand verbunden.

Isolierung der Hydrolyseprodukte aus Sulfadiazin (I):

Die Isolierung von Sulfanilsäure (XXI) und Sulfanilamid (XXII) erfolgt bei allen Sulfonamiden analog dem bei Sulfadiazin (I) beschriebenen Weg.

Sulfanilsäure (XXI) scheidet sich durch Kühlen der sauren Reaktionslösung in Nadeln ab. Der Schmp. beträgt 280 - 285°. Das UV-Spektrum (pH 10) weist ein Maximum bei 258 nm auf und stimmt mit dem in der Literatur beschriebenen überein. Die Elementaranalyse und die Molekulargewichtsbestimmung liefern Werte, die den berechneten entsprechen.

Zur Isolierung von Sulfanilamid (XXII) wird ein Teil des

---

38) D.J. Brown, Nature (London) 165, 1010 (1950)

39) D.D. Bly and M.G. Mellon, J. org. Chemistry 27, 2945 (1962)

salzsauren Filtrats der Sulfanilsäurefällung neutralisiert und zur Trockne gebracht. Der acetonige Auszug des Rückstandes wird nach Entfernen des Lösungsmittels auf eine Kieselgelsäule gegeben. Durch Eluieren mit Aceton wird Sulfanilamid (XXII) gewonnen. Der Schmp. beträgt 164 - 166° (Lit. 163 - 167°). Das UV-Spektrum besitzt zwei Maxima bei 255 nm und bei 312 nm. Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung bestätigen das Ergebnis.

Zur Ermittlung der basischen Komponente konnte die allgemeine Vorschrift von Bauer-Moll [40] nicht angewendet werden, da die Aminopyrimidine in Äther unlöslich sind. Deshalb wurde versucht, 2-Aminopyrimidin (X) nach dem Alkalisieren des Filtrats der Sulfanilsäurefällung mit Chloroform-Isopropanol-Gemisch auszuschütteln. Da weder eine Methyl- noch eine Methoxygruppe vorhanden ist, führte diese Methode zu keinem positiven Ergebnis.

Zur Gewinnung von 2-Aminopyrimidin (X) wird ein Teil des Filtrats der Sulfanilsäurefällung neutralisiert, vorsichtig zur Trockne gebracht und mit Äthylacetat ausgezogen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erfolgt Reinigung durch Sublimation.

Eine einfachere Möglichkeit zur Gewinnung des 2-Aminopyrimidins (X) besteht darin, es aus dem Trockenrückstand herauszusublimieren.

Zur Identifizierung wird außer der DC-Untersuchung der Schmp. bestimmt (127°). Das UV-Spektrum (Abb. 28), das IR-Spektrum (Abb. 2) und das NMR-Spektrum (Abb. 3) zeigen dieselben Maxima und Banden wie das durch Pyrolyse von Sulfadiazin (I) erhaltene 2-Aminopyrimidin (X).

Das dc als 2-Hydroxypyrimidin (XXIII) identifizierte Spaltprodukt konnte nur durch PSC in geringer Ausbeute isoliert werden. Durch Umkristallisieren aus Äthylacetat wird gereinigt. Schmp. 178° (Lit. 178 - 179°).

Murexid- und Zwikker-Reaktion sind positiv.

---

40) K.H. Bauer, H. Moll, Die Organische Analyse, 5. Auflage Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1967, S. 427

Das UV-Spektrum (Abb. 63) von 2-Hydroxypyrimidin (XXIII) zeigt zwei Maxima bei 211 nm (lg ε = 3,94) und bei 305 nm (lg ε = 3,41).

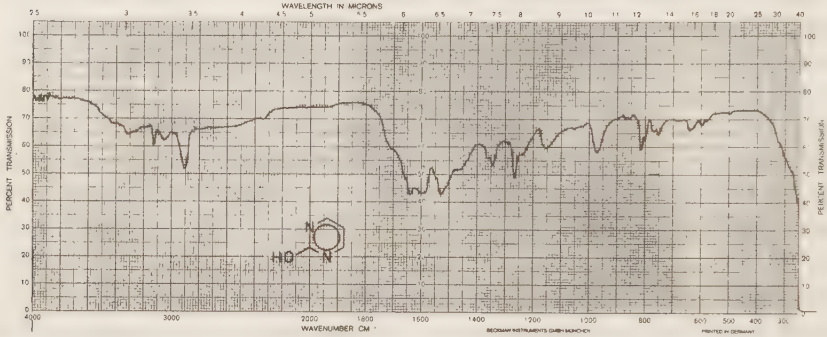


Abb. 33 IR-Spektrum von 2-Hydroxypyrimidin (XXIII)

Das IR-Spektrum von 2-Hydroxypyrimidin (XXIII) stimmt mit dem in der Literatur [11] beschriebenen überein.

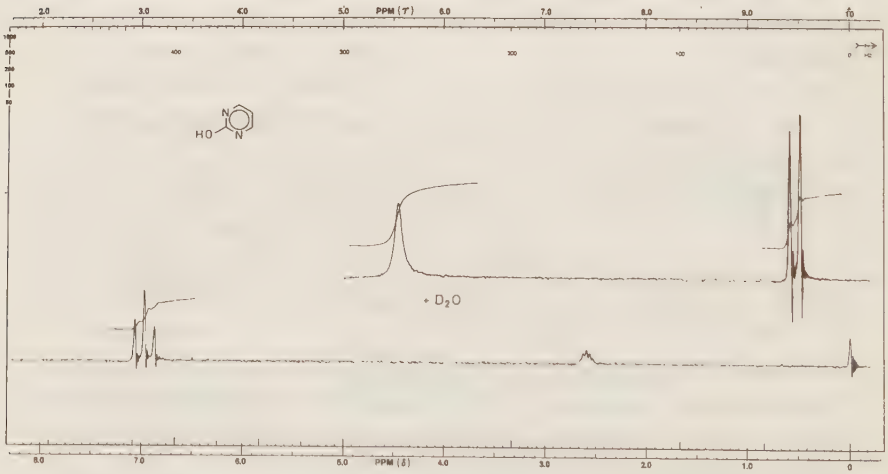
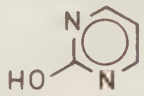


Abb. 34 NMR-Spektrum von 2-Hydroxypyrimidin (XXIII), gemessen in DMSO

Das NMR-Spektrum von 2-Hydroxypyrimidin (XXIII) läßt alle anwesenden Protonen erkennen. Die zwei Ringprotonen in Stellung 4 und 6 erscheinen als Dublett bei δ = 8,55 ppm mit der Intensität 2 (Kopplungskonstante 4,5 Hz). Das Proton in Stellung 5 erscheint als Triplett bei δ = 6,95 ppm mit der Intensität 1 (Kopplungskonstante 4,5 Hz). Das Singulett bei δ = 12,45 ppm (austauschbar mit D_2O) wird vom Proton der OH-Gruppe verursacht.

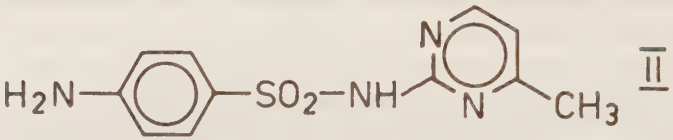
Die Ausbeuten[+)] werden im Folgenden tabellarisch wiedergegeben. Sie sind jeweils auf 500 mg Sulfonamid bezogen.

Hydrolyseprodukte des Sulfadiazins (I) nach		
	5 Std.	16 Std.
Sulfanilsäure (XXI)	108 mg (31 %)	78 mg (22 %)
2-Aminopyrimidin (X)	110 mg (58 %)	-
2-Hydroxypyrimidin (XXIII) 	dc nachgewiesen	12 mg (6 %)
Sulfanilamid (XXII)	112 mg (32 %)	98 mg (28 %)

Tab. 8 Hydrolyseprodukte aus Sulfadiazin (I)

[+)] Die Summe der Ausbeuten liegt über 100 %, da nicht quantitativ zwischen den beiden möglichen Hydrolysewegen (s.Schema S. 49) differenziert werden kann.

4. 2. Hydrolyse von Sulfamerazin (II)



II

Wird Sulfamerazin (II) mit HCl unter Rückfluß erhitzt, kann nach 2 Std. dc keine Ausgangssubstanz (Rf = 0,35) mehr nachgewiesen werden (Abb. 35). Als Hydrolyseprodukte sind vier Substanzen nachweisbar, die als Sulfanilsäure (XXI), Rf = 0,09, 2-Hydroxy-4-methylpyrimidin (XXIV), Rf = 0,19, 2-Amino-4-methylpyrimidin (XI), Rf = 0,57 und Sulfanilamid (XXII), Rf = 0,7, identifiziert werden konnten.

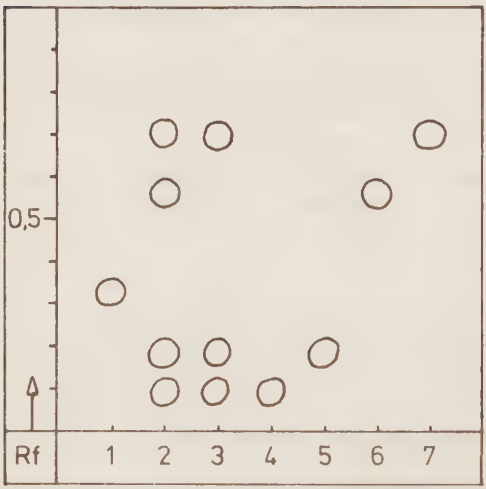
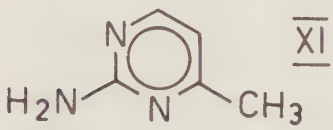


Abb. 35
Schematisches DC von Sulfamerazin (II) und seinen Hydrolyseprodukten

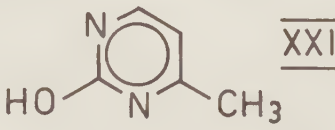
Fließmittel B
Detektion: 1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens

1 Sulfamerazin (II)
2 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 2 Std.
3 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 7 Std.
4 Sulfanilsäure (XXI)
5 2-Hydroxy-4-methylpyrimidin (XXIV)
6 2-Amino-4-methylpyrimidin (XI)
7 Sulfanilamid (XXII)

Nach 7 Std. hat sich 2-Amino-4-methylpyrimidin (XI) vollständig zu 2-Hydroxy-4-methylpyrimidin (XXIV) umgesetzt. Die anderen Hydrolysepartner änderten sich qualitativ nicht. Beim Besprühen mit Ehrlich's Reagens färben sich Sulfamerazin (II), Sulfanilsäure (XXI) und Sulfanilamid (XXII) gelb, 2-Amino-4-methylpyrimidin (XI) schwach lila und 2-Hydroxy-4-methylpyrimidin (XXIV) intensiv lila. (vgl. Schema S.49)



XI



XXIV

Die Vergleichssubstanz 2-Hydroxy-4-methylpyrimidin (XXIV) wird durch saure Hydrolyse aus 2-Amino-4-methylpyrimidin (XI) gewonnen.

Isolierung der Hydrolyseprodukte aus Sulfamerazin (II):

Sulfanilsäure (XXI) und Sulfanilamid (XXII) werden wie bei Sulfadiazin (I) beschrieben isoliert.
Zur Gewinnung von 2-Amino-4-methylpyrimidin (XI) wird das Filtrat der Sulfanilsäurefällung alkalisiert und mit Chloroform-Isopropanol-Gemisch ausgeschüttelt. Die Reinigung erfolgt durch Sublimation. Zur Identifizierung werden Schmp. (155°), IR- und NMR-Spektrum mit denen des Pyrolyseproduktes aus Sulfamerazin (II) verglichen (Abb. 5 u. 6).
Zur Isolierung von 2-Hydroxy-4-methylpyrimidin (XXIV) wird nach dem Ausschütteln des Aminopyrimidins und dem Neutralisieren die Lösung zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird mit abs. Äthanol eluiert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über einer Florisilsäule gereinigt.
Die isolierte Verbindung hat einen Schmp. von 150° (Lit. 150° [41]), Elementaranalyse und massenspektrometrische Molekulargewichtsbestimmung entsprechen ebenfalls denen von 2-Hydroxy-4-methylpyrimidin (XXIV).

---

41) J.R.Marshall, J.Walker, J.chem.Soc. (London) 1951, 1004

Das UV-Spektrum (Abb. 61) von 2-Hydroxy-4-methylpyrimidin (XXIV) besitzt zwei Maxima bei 210 nm (lg ε = 3,98) und bei 309 nm (lg ε = 3,5)

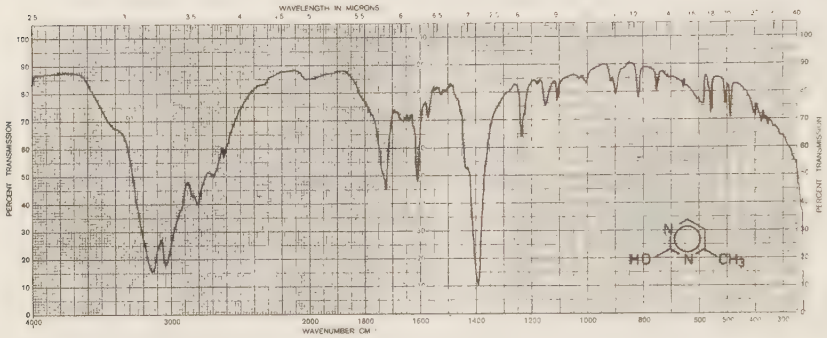


Abb. 36 IR-Spektrum von 2-Hydroxy-4-methylpyrimidin (XXIV)

Das IR-Spektrum von 2-Hydroxy-4-methylpyrimidin (XXIV) wird mit dem von 2-Amino-4-methylpyrimidin (XI) verglichen (Abb.5). Die NH-Valenzschwingungsbande bei 3350 cm^{-1} fehlt. Die Banden bei 1610 und 1710 cm^{-1} können der Hydroxygruppe zugeordnet werden. Da die Lactamform des Hydroxypyrimidins diskutiert werden muß, ist eine Bande dieser Region der Absorption der möglichen Carbonyl-Funktion zuzusprechen. Eine weitere OH-Deformationsschwingungsbande liegt bei 1400 cm^{-1}.

Im NMR-Spektrum (Abb. 37) von 2-Hydroxy-4-methylpyrimidin (XXIV) erscheinen die Methylgruppenprotonen als Singulett bei δ = 2,55 ppm. Die Hydroxygruppe ergibt ein Signal bei δ = 4,18 ppm, das beim Ausschütteln mit D_2O verschwindet. Zwei Dubletts bei δ = 6,25 und 8,05 ppm (Kopplungskonstante 5 Hz) stehen für die zwei Ringprotonen in 5 und 6.

Die gleichen analytischen Daten zeigt die aus der sauren Hydrolyse von 2-Amino-4-methylpyrimidin (XI) erhaltene Vergleichssubstanz.

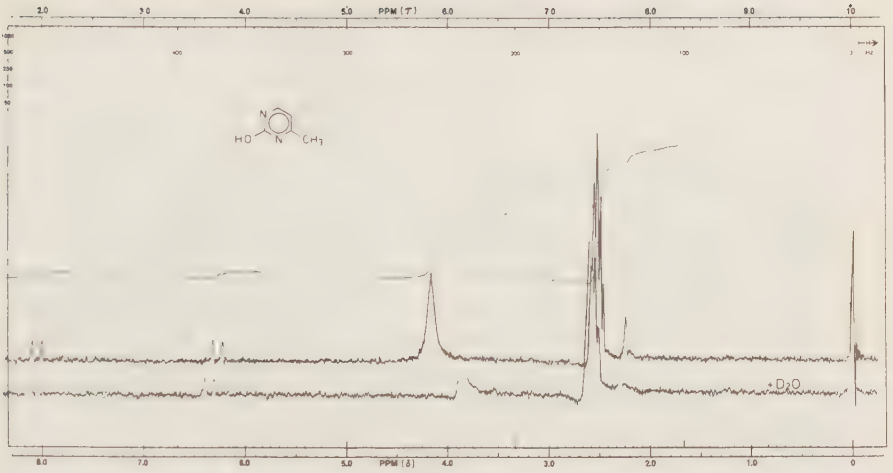
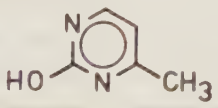


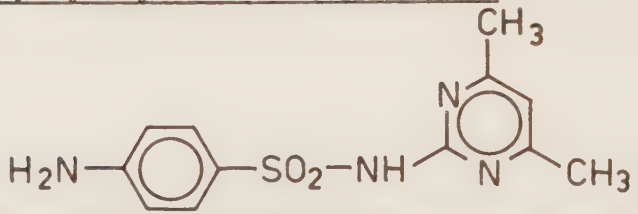
Abb. 37 NMR-Spektrum von 2-Hydroxy-4-methylpyrimidin (XXIV), gemessen in DMSO

Das Hydrolyseergebnis von Sulfamerazin (II) ist in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Hydrolyseprodukte des Sulfamerazins (II) nach			
		2 Std.	7 Std.
Sulfanilsäure	(XXI)	247 mg (75 %)	210 mg (64 %)
2-Amino-4-methyl-pyrimidin	(XI)	85 mg (41 %)	-
2-Hydroxy-4-methyl-pyrimidin 	(XXIV)	68 mg (32 %)	106 mg (51 %)
Sulfanilamid	(XXII)	53 mg (16 %)	32 mg (10 %)

Tab. 9 Hydrolyseprodukte aus Sulfamerazin (II)
(s.Fußnote S. 53)

4. 3. Hydrolyse von Sulfadimidin (III)



III

Sulfadimidin (III) ist bei der salzsauren Hydrolyse nach 1 Std. dc nicht mehr nachzuweisen. Es liegt ein Gemisch von vier Hydrolysenprodukten vor mit den Rf-Werten 0,09, 0,16, 0,52 und 0,7. Die Werte entsprechen denen von Sulfanilsäure (XXI), 4,6-Dimethyl-2-hydroxypyrimidin (XXV), 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (XII) und Sulfanilamid (XXII). Sulfadimidin (III) hat den Rf-Wert 0,38 (Abb. 38).

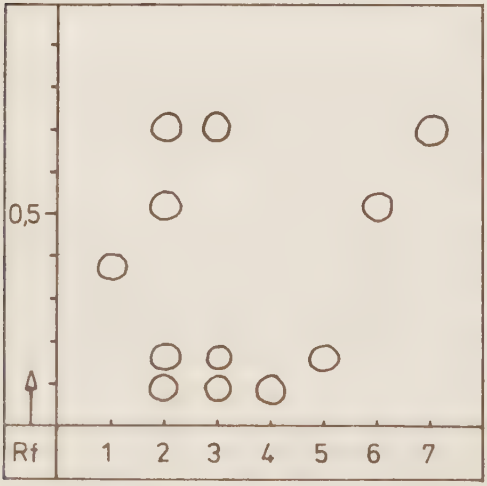


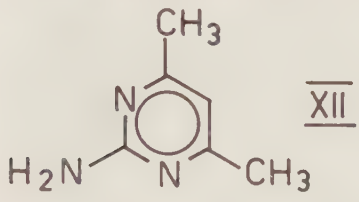
Abb. 38

Schematisches DC von Sulfadimidin (III) und seinen Hydrolyseprodukten

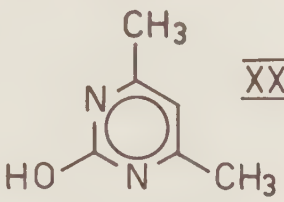
Fließmittel B
Detektion: 1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens

1 Sulfadimidin (III)
2 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 1 Std.
3 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 2 Std.
4 Sulfanilsäure
5 4,6-Dimethyl-2-hydroxypyrimidin (XXV)
6 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (XII)
7 Sulfanilamid

Nach zwei Std. Hydrolyse hat sich 2-Amino-4,6-dimethyl-pyrimidin (XII) vollständig zu 4,6-Dimethyl-2-hydroxy-pyrimidin (XXV) umgesetzt, das sich mit Ehrlich's Reagens nach dem Erhitzen intensiv lila färbt. (vgl. Schema S.49)



XII



XXV

Die Vergleichssubstanz 4,6-Dimethyl-2-hydroxypyrimidin (XXV) erhält man durch Hydrolyse von 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (XII) unter den Bedingungen der Hydrolyse von Sulfadimidin (III). Die vollständige Hydrolyse ist nach 2 Std. eingetreten.

Isolierung der Hydrolyseprodukte aus Sulfadimidin (III):

Sulfanilsäure (XXI) und Sulfanilamid (XXII) werden wie bei Sulfadiazin (I), 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (XII) wie bei Sulfamerazin (II) beschrieben isoliert.
Die Identifizierung von XII erfolgt durch den Schmp. (152°), Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung. Vergleicht man die UV- und IR-Spektren mit denen des Pyrolyseproduktes aus Sulfadimidin (III) kommt man zum gleichen Ergebnis.

Die Isolierung von 4,6-Dimethyl-2-hydroxypyrimidin (XXV) erfolgt analog der von 2-Hydroxy-4-methylpyrimidin (XXIV) aus Sulfamerazin (II).
Die Identifizierung erfolgt aufgrund des Schmp. mit 194° (Lit. 195° [42]), der Elementaranalyse und der massenspektrometrischen Molekulargewichtsbestimmung. Die Zwikker-Reaktion ist positiv. Der Vergleich der UV-, IR- und NMR-Spektren mit denen des Hydrolyseproduktes aus 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (XII) bestätigt das Ergebnis.

---

42) W. Klötzer, Mh. Chem. 87, 536 (1956)

Das UV-Spektrum (Abb. 62) weist zwei Maxima bei 210 nm ($\lg \varepsilon = 3{,}93$) und bei 307 nm ($\lg \varepsilon = 3{,}77$) auf.

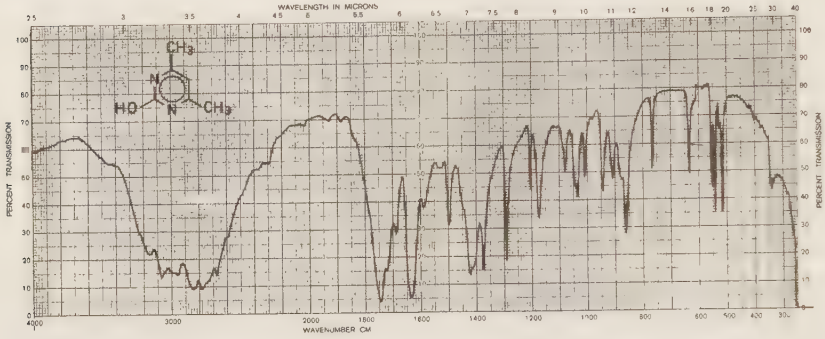


Abb. 39 IR-Spektrum von 4,6-Dimethyl-2-hydroxypyrimidin (XXV)

Da im IR-Spektrum von 4,6-Dimethyl-2-hydroxypyrimidin (XXV) keine Banden über 3160 cm^{-1} auftreten, liegt das Hydroxyderivat vor. Die Bande bei 1735 cm^{-1} wird durch die Carbonyl-Funktion der Lactamform verursacht. Das Dublett der OH-Banden ist wegen Isomerisierung zur Ketoform nach höherem Wellenlängenbereich verschoben und erscheint bei 1735 cm^{-1} und 1625 cm^{-1}.

Im NMR-Spektrum (Abb. 40) erscheinen die 6 Protonen der zwei symmetrischen Methylgruppen in 4 und 6 als Singulett bei $\delta = 2{,}5$ ppm. Das isolierte Ringproton in 5 ergibt das Singulett bei $\delta = 6{,}65$ ppm und das Hydroxygruppenproton (mit D_2O ausschüttelbar) verursacht das breite Signal zwischen 7,3 ppm und 7,8 ppm.

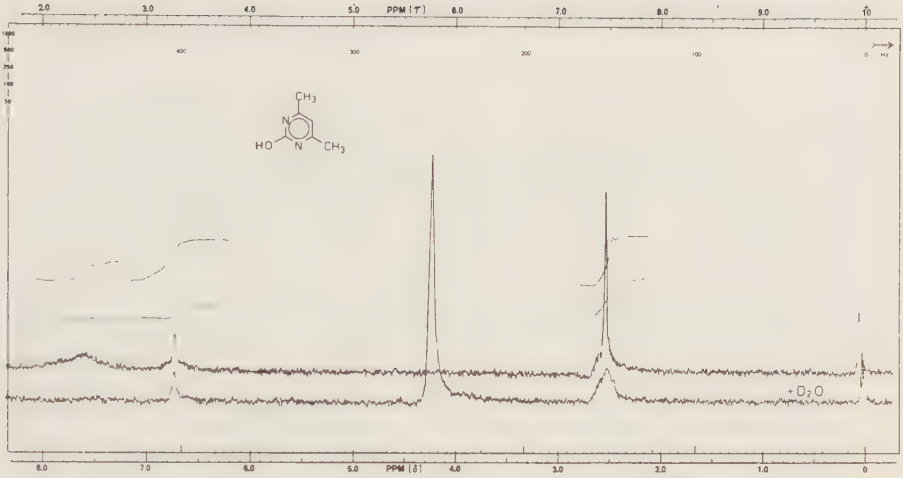
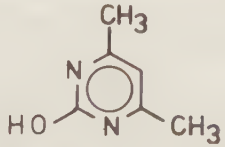
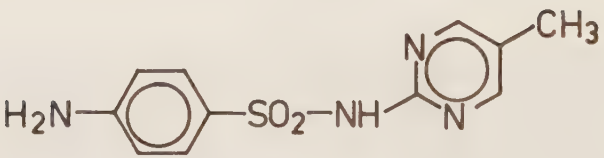


Abb. 40 NMR-Spektrum von 4,6-Dimethyl-2-hydroxypyrimidin (XXV), gemessen in DMSO

Hydrolyseprodukte aus Sulfadimidin (III) nach		
	1 Std.	2 Std.
Sulfanilsäure (XXI)	196 mg (63 %)	206 mg (66 %)
2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (XII)	82 mg (37 %)	-
4,6-Dimethyl-2-hydroxypyrimidin (XXV) 	79 mg (35 %)	156 mg (69 %)
Sulfanilamid (XXII)	68 mg (22 %)	52 mg (17 %)

Tab. 10 Hydrolyseprodukte aus Sulfadimidin (III) (s. Fußnote S. 53)

4. 4.Hydrolyse von Sulfaperin (IV)



IV

Sulfaperin (IV) wird mit 2 N HCl hydrolysiert.

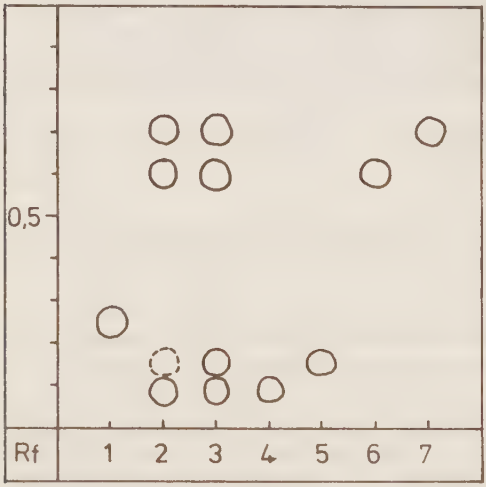


Abb. 41

Schematisches DC von Sulfaperin (IV) und seinen Hydrolyseprodukten

Fließmittel B

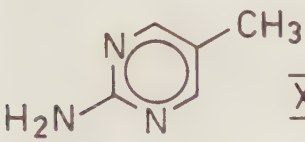
Detektion:

1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens

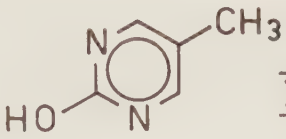
1 Sulfaperin (IV)
2 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 4 Std.
3 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 20 Std.
4 Sulfanilsäure (XXI)
5 2-Hydroxy-5-methylpyrimidin (XXVI)
6 2-Amino-5-methylpyrimidin (XIII)
7 Sulfanilamid (XXII)

Nach 4 Std. kann dc kein Sulfaperin (IV), Rf = 0,25, mehr nachgewiesen werden. Es liegt ein Gemisch von vier Substanzen vor, die als Sulfanilsäure (XXI), Rf = 0,09, 2-Hydroxy-5-methylpyrimidin (XXVI), Rf = 0,15, 2-Amino-5-methylpyrimidin

(XIII), Rf = 0,6 und als Sulfanilamid (XXII), Rf = 0,7, identifiziert werden können.



XIII



XXVI

Wird die Hydrolyse weitergeführt, so ändern sich die Hydrolysepartner zunächst nicht; erst nach 20 Std. kann eine Intensivierung des Fleckes vom Rf = 0,15 (= 2-Hydroxy-5-methylpyrimidin) festgestellt werden. Daneben ist immer noch 2-Amino-5-methylpyrimidin nachweisbar. (vgl. Schema S.49) Beim Besprühen mit Ehrlich's Reagens zeigt 2-Hydroxy-5-methylpyrimidin (XXVI) nach dem Erhitzen ebenfalls eine Gelbfärbung, die jedoch schwächer ausgeprägt ist, als die der drei anderen Substanzen.
Wird 2-Amino-5-methylpyrimidin (XIII) der sauren Hydrolyse (2 N HCl) unterworfen, ergibt sich nach 20 Std. eine 81 %ige Umsetzung zu 2-Hydroxy-5-methylpyrimidin (XXVI). Mit 6 N HCl ist nach 8 Std. vollständige Umsetzung eingetreten. Das so gewonnene 2-Hydroxy-5-methylpyrimidin (XXVI) wird als Vergleichssubstanz herangezogen.

Isolierung der Hydrolyseprodukte aus Sulfaperin (IV):

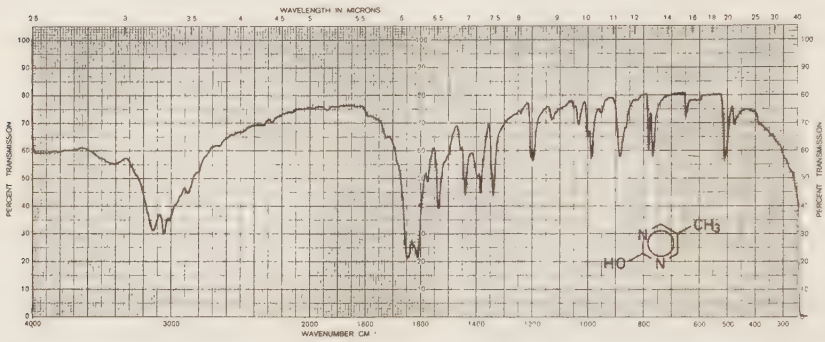
Sulfanilsäure (XXI) und Sulfanilamid (XXII):
s. Sulfadiazin (I) S. 50
2-Amino-5-methylpyrimidin (XIII): s. Sulfamerazin (II) S. 55

Das sc isolierte 2-Hydroxy-5-methylpyrimidin (XXVI) schmilzt bei 210° (Lit. 210° [43]). Die Zwikker-Reaktion ist positiv. Elementaranalyse und massenspektrometrische Molekulargewichtsbestimmung entsprechen den berechneten Werten.

---

43) J.Laland, L.Serek-Hanssen, Biochem. J. 90, 76 (1964)

Im UV-Spektrum (Abb. 61) erscheinen zwei Maxima bei 219 nm (lg ε = 3,93) und bei 316 nm (lg ε = 3,31).



Ab. 42 IR-Spektrum von 2-Hydroxy-5-methylpyrimidin (XXVI)

Das IR-Spektrum beweist die Umsetzung der Amino- zur Hydroxyverbindung, denn Banden über 3160 cm^{-1} treten nicht auf. Das Dublett bei 1620 bis 1650 cm^{-1} beweist, daß die Lactamform vorliegt.

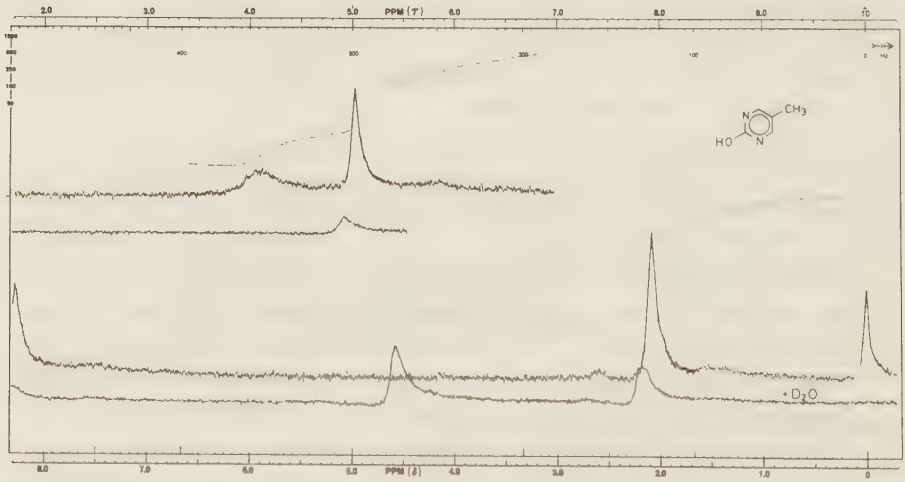
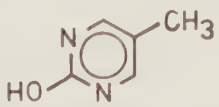


Abb. 43 NMR-Spektrum von 2-Hydroxy-5-methylpyrimidin (XXVI), gemessen in DMSO

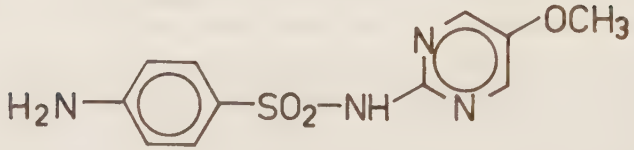
Im NMR-Spektrum (Abb.43) von 2-Hydroxy-5-methylpyrimidin (XXVI) erscheinen die Methylprotonen als Singulett bei δ = 2,12 ppm (Intensität 3). Die zwei isolierten Ringprotonen in Stellung 4 und 6 ergeben das Singulett im Offset bei δ = 8,3 ppm (Intensität 2). Das OH-Proton verursacht ein Signal im Offset zwischen δ = 9,2 und 9,4 ppm (Intensität 1), das mit D_2O ausschüttelbar ist.

Die Hydrolyseergebnisse sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt:

Hydrolyseprodukte aus Sulfaperin (IV) nach		
	4 Std.	20 Std.
Sulfanilsäure (XXI)	249 mg (76 %)	193 mg (59 %)
2-Amino-5-methyl-pyrimidin (XIII)	105 mg (51 %)	88 mg (43 %)
2-Hydroxy-5-methyl-pyrimidin (XXVI) 	24 mg (12 %)	35 mg (17 %)
Sulfanilamid (XXII)	51 mg (16 %)	48 mg (15 %)

Tab. 11 Hydrolyseprodukte aus Sulfaperin (IV)
(s.Fußnote S. 53)

4. 5. Hydrolyse von Sulfametoxydiazin (V)



V

Wird Sulfametoxydiazin (V) mit 2 N HCl unter Rückfluß erhitzt, so zeigt die DC-Untersuchung (Abb. 44), daß das Sulfonamid (Rf = 0,31) nach 2 Std. vollständig gespalten ist. Die Hydrolyseprodukte zeigen bei Betrachtung im UV-Licht (360 nm) die Rf-Werte 0,05, 0,23, 0,49 und 0,67 mit blauer Fluoreszenz.

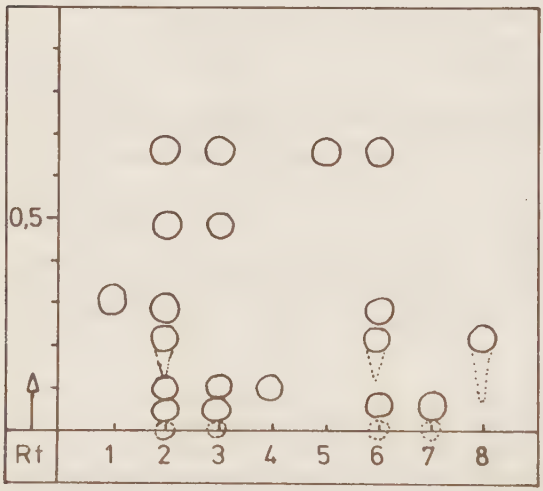


Abb. 44

Schematisches DC von Sulfametoxydiazin (V), 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV) und ihrer Hydrolyseprodukte

Fließmittel B
Detektion:
1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens

1 Sulfametoxydiazin (V)
2 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 2 Std.
3 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 12 Std.
4 Sulfanilsäure (XXI)
5 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV)
6 Hydrolyseprodukte aus 5 nach 2 Std.
7 Hydrolyseprodukte aus 5 nach 20 Std.
8 Guanidin (XXXII)

Am Start bleibt ein grün fluoreszierender Fleck. Bei Betrachtung im UV-Licht (254 nm) erscheinen zusätzlich zwei schwache Flecke (Rf = 0,09 und 0,29). Die Flecke vom Rf 0,23 und 0,29 sind nach 12 Std. Hydrolyse nicht mehr nachweisbar; die Lösung färbt sich gelb, nach weiterer Hydrolyse schwarz.
Beim Besprühen mit Ehrlich's Reagens und Erhitzen zeigen neben der Ausgangssubstanz die als Sulfanilsäure (XXI), Rf = 0,09 und 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV), Rf = 0,67, identifizierten Flecke Gelbfärbung.
Nach Abtrennen der Sulfanilsäure (XXI) und 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV) erweisen sich die übrigen Flecke als identisch mit denen der Hydrolyseprodukte aus 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV). Hier konnte die Ausgangssubstanz nach 20 stdg. Hydrolyse zu 45 % isoliert werden. 2-Hydroxy-5-methoxypyrimidin konnte in beiden Fällen nicht nachgewiesen werden.
Es muß Ringaufspaltung erfolgt sein, da der Fleck 0,23 mit Guanidin (XXXII) identisch war. Daß Guanidin (XXXII) als weiteres Hydrolyseprodukt entstanden sein könnte, wird durch die Tatsache unterstützt, daß 2-Aminopyrimidin (X) mit H_2SO_4 [44] zu Guanidin (XXXII) und Malondialdehyd gespalten wird. Hier nützt man die Kondensationsfähigkeit des Malondialdehyds mit Resorcin zu einem Farbstoff aus. Im Falle des 2-Amino-5-methoxypyrimidins (XIV) wird ebenfalls eine Färbung erzielt (s.S.98), was auch auf die Bildung von Guanidin hinweist. Wegen der Unbeständigkeit des Guanidins führten die Isolierungsversuche sowohl durch PSC als auch durch SC zu keinem Erfolg. Guanidin kann leicht zu Harnstoff hydrolysiert werden [45], der hier aber nicht entstanden ist. Auch alle Versuche, Guanidin als beständigeres Salz zu isolieren, schlugen fehl.

---

44) H.W. Raybin, J. Amer. pharmac.Assoc. sci.Edit. 33,158 (1944)
45) Ullmanns Encyklopädie der techn. Chemie,3.Auflage, 8.Band, Urban und Schwarzenberg Verlag,München-Berlin 1957, S.328

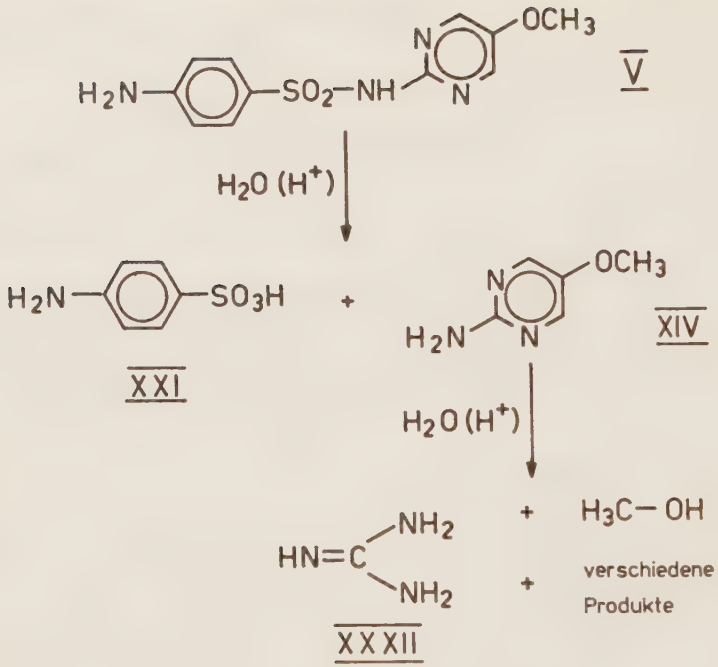


Abb. 45 Schema zur Hydrolyse von Sulfametoxydiazin (V)

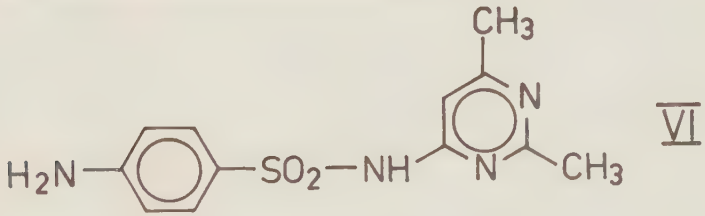
Die Isolierung und Identifizierung von Sulfanilsäure (XXI) und 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV) erfolgte wie bei Sulfadiazin (I) bzw. Sulfamerazin (II).
Methanol, das durch Hydrolyse der Methoxygruppe entstand, konnte nach Oxidation zu Formaldehyd im Destillat mit der Chromotropsäure-Schwefelsäure-Reaktion nachgewiesen werden.

Der Fleck vom Rf 0,49 konnte durch PSC isoliert werden. Die Substanz ist unbeständig, da sie nach der Isolierung keinen einheitlichen sauberen Rf-Wert liefert. Neben Schwanzbildung bleibt ein Startfleck zurück.

Hydrolyseprodukte des Sulfametoxydiazins (V) nach		
	2 Std.	12 Std.
Sulfanilsäure (XXI)	242 mg (78 %)	212 mg (68 %)
2-Amino-5-methoxy-pyrimidin (XIV)	180 mg (80 %)	134 mg (60 %)
Guanidin (XXXII)	dc nachgewiesen	-

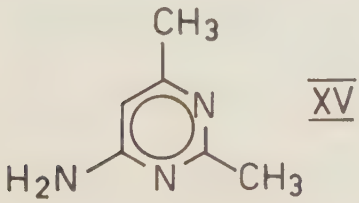
Tab. 12 Hydrolyseprodukte aus Sulfametoxydiazin (V) (s. Fußnote S. 53)

4. 6. Hydrolyse von Sulfisomidin (VI)

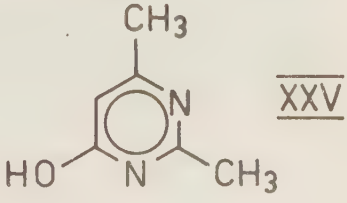


VI

Sulfisomidin (VI) liefert bei der salzsauren Hydrolyse, die nach 5 Std. vollständig eingetreten ist, vier Substanzen, die dc (Abb. 46) als Sulfanilsäure (XXI), Rf = 0,09, 2,6-Dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXVII), Rf = 0,22, 4-Amino-2,6-dimethyl-pyrimidin (XV), Rf = 0,46, und Sulfanilamid (XXII), Rf = 0,7, identifiziert werden konnten (vgl. Schema S. 49).



XV



XXV

Wird die Lösung weiter hydrolysiert, so hat sich nach 18 Std. 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (XV) vollständig zu 2,6-Dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXVII) umgesetzt. Mit Ehrlich's Reagens färben sich außer der Ausgangssubstanz (Rf = 0,13) nur die Flecke 0,09 und 0,7 gelb.

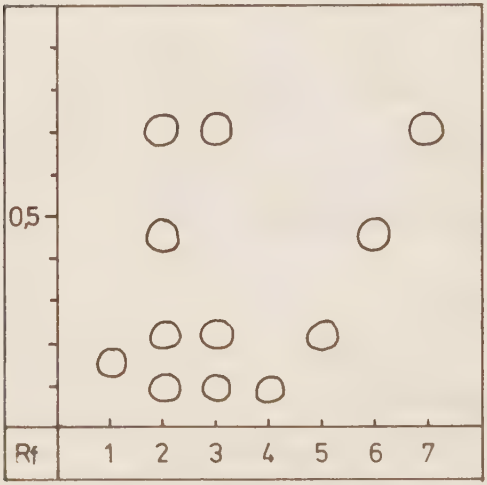


Abb. 46

Schematisches DC von Sulfisomidin (VI) und seinen Hydrolyseprodukten

Fließmittel B
Detektion:
1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens

1 Sulfisomidin (VI)
2 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 5 Std.
3 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 18 Std.
4 Sulfanilsäure (XXI)
5 2,6-Dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXVII)
6 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (XV)
7 Sulfanilamid (XXII)

Die Vergleichssubstanz 2,6-Dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXVII) erhält man, wenn unter entsprechenden Bedingungen 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (XV) hydrolisiert wird. Vollständige Hydrolyse ist nach 16 Std. eingetreten.

Isolierung der Hydrolyseprodukte aus Sulfisomidin (VI):

Sulfanilsäure (XXI) u. Sulfanilamid (XXII): s.Sulfadiazin S.50
2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin (XV): s.Sulfamerazin S. 55
Ausbeute 68 %; Schmp., UV- und IR-Spektrum stimmen mit dem bei der Pyrolyse von Sulfisomidin (VI) gewonnenen Sublimat überein.
Das sc isolierte 2,6-Dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXVII) hat den Schmp. 196° (Lit. 196° [46]). Elementaranalyse und massenspektrometrische Molekulargewichtsbestimmung sind weitere Hinweise, daß XXVII entstanden ist. Die Zwikker-Reaktion ist positiv.
Das UV-Spektrum (Abb. 62) von 2,6-Dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXVII) besitzt zwei Maxima bei 227 nm (lg ε = 3,72 und bei 258 nm (lg ε = 3,29).

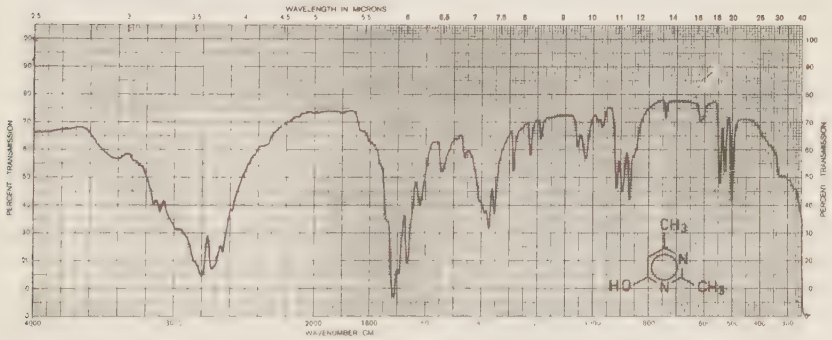


Abb. 47 IR-Spektrum von 2,6-Dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXVII)

Das IR-Spektrum beweist, daß die Hydroxyverbindung entstanden ist, da Banden über 3160 cm^{-1} nicht vorkommen. Die Aminogruppe würde eine Bande über 3200 cm^{-1} geben. Banden im Bereich von 1600 bis 1720 cm^{-1} sind für die Hydroxygruppe charakteristisch. Die Carbonyl-Funktion der Lactamform bewirkt die Bande bei 1710 cm^{-1}.

---

46) A.Dornow, E. Neuse, Arch. Pharmaz. 287, 361 (1954)

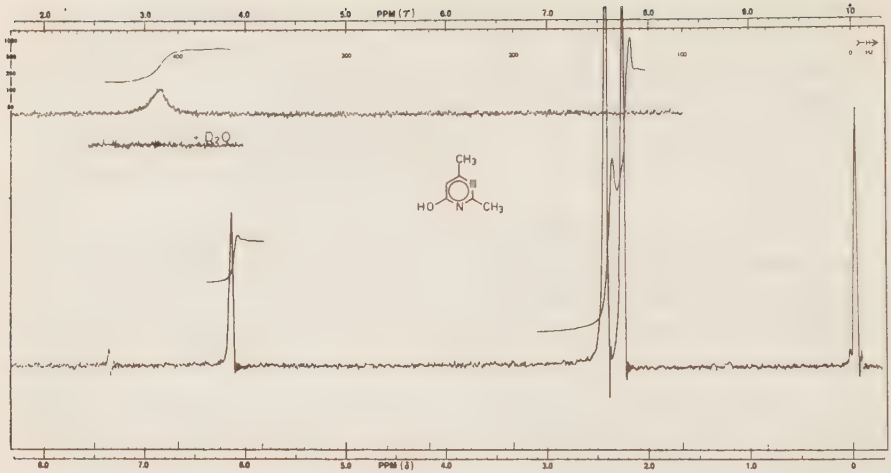
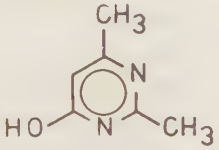


Abb. 48 NMR-Spektrum von 2,6-Dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXVII), gemessen in $CDCl_3$

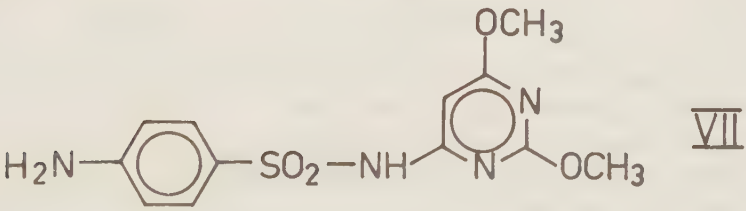
Im NMR-Spektrum von 2,6-Dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXVII) erscheint die OH-Gruppe im Offset als Signal bei δ = 13,5 ppm (Intensität 1). Das Signal verschwindet beim Ausschütteln mit D_2O. Das isolierte Ringproton ergibt das Singulett bei δ = 6,15 ppm (Intensität 1), während die sechs Protonen der Methylgruppen die Singuletts bei δ = 2,4 ppm und bei δ = 2,25 ppm ergeben (Intensität 3).

Wird 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (XV) unter entsprechenden Bedingungen der sauren Hydrolyse unterworfen, zeigt das Produkt die gleichen analytischen Daten wie das aus der Hydrolyse von Sulfisomidin (VI) gewonnene 2,6-Dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXVII).

Hydrolyseprodukte des Sulfisomidins (VI) nach		
	5 Std.	18 Std.
Sulfanilsäure (XXI)	279 mg (90 %)	298 mg (95 %)
4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin (XV)	153 mg (68 %)	-
2,6,Dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXVII) 	33 mg (15 %)	179 mg (80 %)
Sulfanilamid (XXII)	16 mg (5 %)	dc nachgewiesen

Tab. 13 Hydrolyseprodukte aus Sulfisomidin (VI) (s. Fußnote S. 53)

4. 7. Hydrolyse von Sulfadimethoxin (VII)



VII

Wird Sulfadimethoxin (VII) mit 2 N HCl unter Rückfluß hydrolysiert, kann nach 2 Std. dc (Abb. 49) keine Ausgangssubstanz (Rf = 0,6) mehr nachgewiesen werden. Es sind vier Hydrolyseprodukte mit den Rf-Werten 0,23, 0,32, 0,45 und 0,69 entstanden, deren Identität mit 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin = Iminobarbitursäure (XXVIII), Barbitursäure (XXIX),

Sulfanilsäure (XXI) und Sulfanilamid (XXII) übereinstimmt. Wird noch 4 Std. weiter hydrolysiert, hat sich 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin (XXVIII) vollständig zur Barbitursäure (XXIX) umgesetzt.
Das als Hydrolyseprodukt erwartete 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin (XVI) trat nicht auf. Beim Besprühen mit Ehrlich's Reagens werden die Flecke 0,45 (Sulfanilsäure), 0,6 (Sulfadimethoxin) und 0,69 (Sulfanilamid) gelb, der Fleck 0,32 (Barbitursäure) nach dem Erhitzen lila [47] gefärbt.

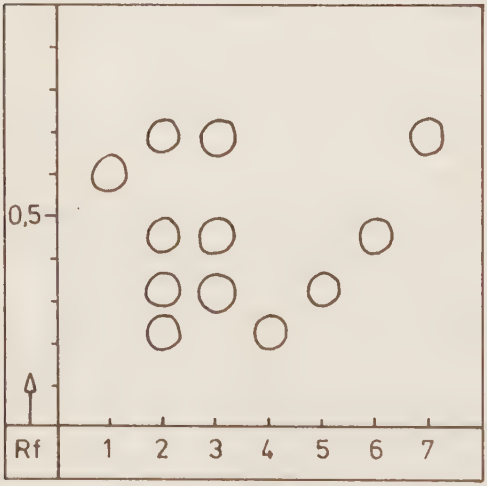


Abb. 49

Schematisches DC von Sulfadimethoxin (VII) und seinen Hydrolyseprodukten

Fließmittel C
Detektion:
1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens

1 Sulfadimethoxin (VII)
2 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 2 Std.
3 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 4 Std.
4 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin (XXVIII)
5 Barbitursäure (XXIX)
6 Sulfanilsäure (XXI)
7 Sulfanilamid (XXII)

47) A. Weinschenk, Ber. 34, 1685 (1901)

Das folgende Schema zeigt zwei mögliche Hydrolysewege auf:

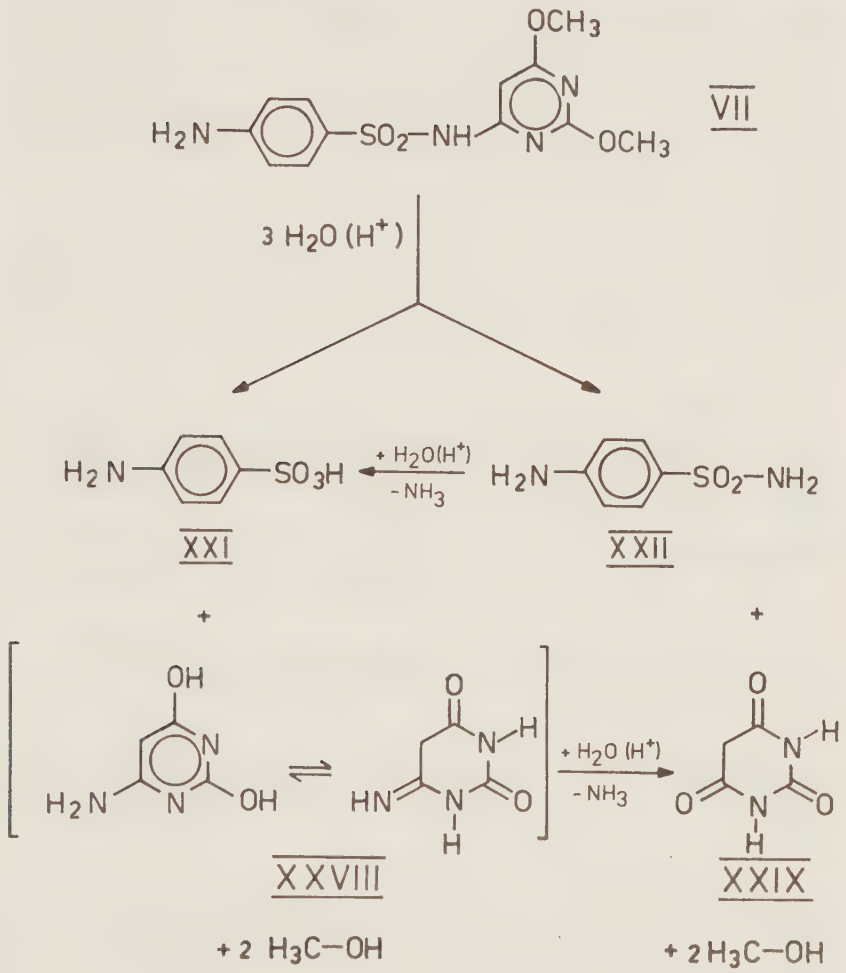


Abb. 50 Schema der hydrolytischen Spaltung von Sulfadimethoxin (VII)

Isolierung der Hydrolyseprodukte aus Sulfadimethoxin (VII):

Sulfanilsäure (XXI): s. Sulfadiazin (I) S.50
Aus dem Filtrat der Sulfanilsäurefällung schied sich nach dem Neutralisieren eine Substanz (Schmp. 280°) ab, die als Sulfanilamid (XXII) identifiziert werden konnte. Die Elementaranalyse und die massenspektrometrische Molekulargewichtsbestimmung ergeben die berechneten Werte.
Das Elektronenspektrum lieferte Maxima bei 255 und 312 nm, die mit den Lit.-Angaben [34] übereinstimmten. Barbitursäure (XXIX) war im Niederschlag nicht nachzuweisen, sie fand sich zusammen mit 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin (XXVIII) im Filtrat. Die Trennung der beiden Substanzen erfolgte über einer Florisil-Säule.

Die Identität der Barbitursäure (XXIX) wurde durch Schmp. (242°), Elementaranalyse, Molekulargewichtsbestimmung und vergleichende IR-Spektren festgestellt.

Das UV-Spektrum (Abb. 63) der Barbitursäure liefert Maxima bei 203 nm ($\lg \varepsilon = 3{,}92$) und bei 257 nm ($\lg \varepsilon = 3{,}73$).

Das sc isolierte 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin (XXVIII) zeigte eine positive Murexid-Reaktion. Der Schmp. lag über 350° (Lit. > 325° [48]).

Das UV-Spektrum (Abb. 63) von 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin (XXVIII) weist Maxima bei 224 nm ($\lg \varepsilon = 3{,}22$) und bei 263 nm ($\lg \varepsilon = 4{,}07$) auf.

Aus dem IR-Spektrum (Abb. 51) geht hervor, daß es sich um eine Aminoverbindung des Pyrimidins handeln muß, da starke Absorptionsbanden im Bereich 3100 und 3450 cm^{-1} liegen. Die Bande bei 3420 cm^{-1} ist einer NH-Valenzschwingung, die bei 3160 cm^{-1} einer CH-Valenzschwingung zuzuordnen. Die Bande zwischen 1500 und 1700 cm^{-1} zeigt, daß 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin in der Diketoform vorliegt.

---

48) M. Conrad, Liebig's Ann. Chem. 340, 310 (1905)

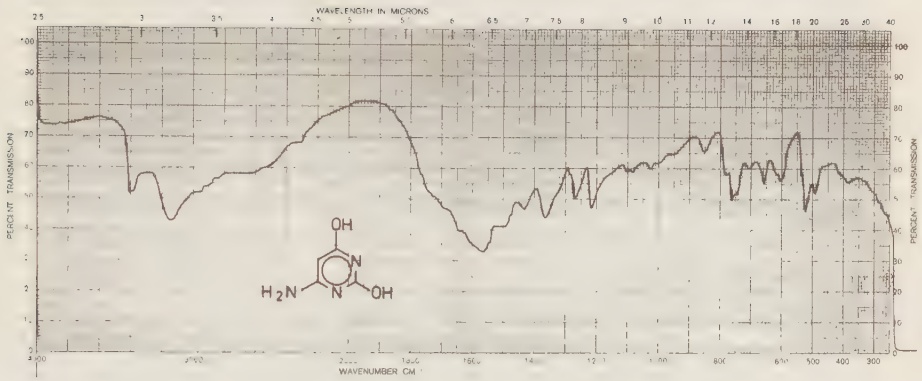


Abb. 51 IR-Spektrum von 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin (XXVIII)

Im NMR-Spektrum erscheinen die zwei Hydroxygruppen als Singulett im Offset bei δ = 10,1 ppm (Intensität 2). Die NH_2-Gruppe ergibt ein Singulett bei δ = 6,2 ppm (Intensität 2). Die beiden Signale verschwinden mit D_2O. Das isolierte Ringproton ergibt ein Singulett bei δ = 4,5 ppm (Intensität 1).

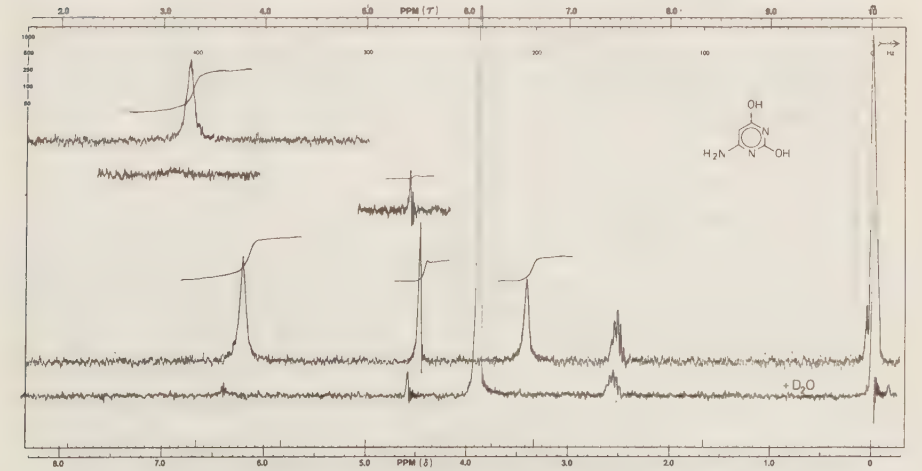
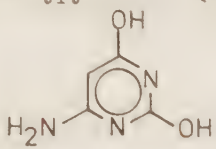
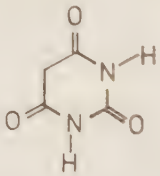


Abb. 52 NMR-Spektrum von 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin (XXVIII), gemessen in DMSO

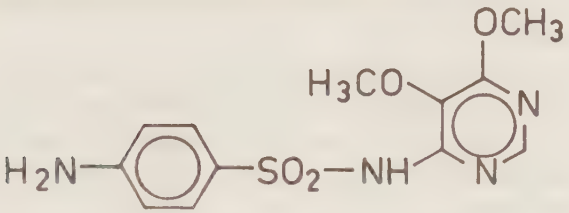
Als weiteres Hydrolyseprodukt ist Methanol entstanden, das nach Oxidation zu Formaldehyd im Destillat des Reaktionsansatzes mit der Chromotropsäure-Schwefelsäure-Reaktion nachgewiesen wurde.

Wird 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin (XVI) unter entsprechenden Bedingungen hydrolysiert, konnten 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin (XXVIII) und Barbitursäure (XXIX) als Hydrolyseprodukte isoliert werden. Bei Verwendung von 6 N HCl entstand nur Barbitursäure (XXIX).

Hydrolyseprodukte des Sulfadimethoxins (VII) nach		
	2 Std.	6 Std.
Sulfanilsäure (XXI)	106 mg (34 %)	126 mg (45 %)
4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin (XXVIII) 	153 mg (74 %)	-
Barbitursäure (XXIX) 	39 mg (18 %)	180 mg (89 %)
Sulfanilamid (XXII)	103 mg (37 %)	73 mg (26 %)

Tab. 14 Hydrolyseprodukte aus Sulfadimethoxin (VII)
(s. Fußnote S. 53)

4. 8. Hydrolyse von Sulformetoxin (VIII)



VIII

Bei der hydrolytischen Spaltung von Sulformetoxin (VIII) konnte nach 1 Std. dc (Abb. 53) keine Ausgangssubstanz mehr (Rf = 0,51) nachgewiesen werden. Als Hydrolyseprodukte sind im UV-Licht drei Flecke mit den Rf-Werten 0,49, 0,56 und 0,77 zu erkennen, die mit 4-Amino-6-hydroxy-5-methoxypyrimidin (XXX), Sulfanilsäure (XXI) und 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (XVII)

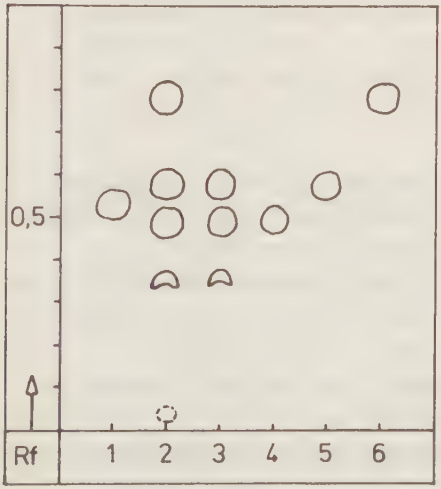


Abb. 53

Schematisches DC von Sulformetoxin (VIII) und seinen Hydrolyseprodukten

Fließmittel C
Detektion:
1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens

1 Sulformetoxin (VIII)
2 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 1 Std.
3 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 20 Std.
4 4-Amino-6-hydroxy-5-methoxypyrimidin (XXX)
5 Sulfanilsäure (XXI)
6 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (XVII)

identisch sind. Außer ein in der Nähe des Starts liegender Fleck konnte ein weiterer Fleck vom Rf 0,35 zunächst nicht identifiziert werden.
Mit Ehrlich's Reagens läßt sich außer der Gelbfärbung von Sulformetoxin (VIII), von Sulfanilsäure (XXI) und vom Fleck mit dem Rf-Wert 0,35 bisweilen eine Lilafärbung von 4-Amino-6-hydroxy-5-methoxypyrimidin (XXX) unter bis jetzt unbekannten Voraussetzungen erzielen.
Wird das Reaktionsgemisch mit den Spaltprodukten weiter der Hydrolyse unterworfen, so ist nach insgesamt 20 Std. vollständige Umsetzung von 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin XVII) zu 4-Amino-6-hydroxy-5-methoxypyrimidin (XXX) eingetreten. 4-Amino-5,6-dihydroxypyrimidin entstand nicht; die Methoxygruppe in Stellung 5 des Pyrimidinrings erweist sich somit als stabil.
Als weiteres Hydrolyseprodukt entstand Ameisensäure, die aus dem sauren Reaktionsgemisch nach Reduktion zu Formaldehyd durch Destillation abgetrennt und als 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Schmp.166°) identifiziert werden konnte. Des weiteren gab das formaldehydhaltige Destillat die Chromotropsäure-Schwefelsäure-Reaktion.
Der direkte Nachweis der Ameisensäure gelang im Destillat ohne vorangegangene Reduktion durch Entfärben einer Methylenblau-Lsg. bei Zugabe von Natriumhydrogensulfit.
Ein weiterer, für Ameisensäure spezifischer Nachweis [49] ergab sich durch Violettfärbung des Destillats nach Zugabe von Anisol und 0,1 M Bleinitrat-Lsg.
Das in der Reaktionslösung durch Hydrolyse der 6-Methoxygruppe entstandene Methanol konnte nach Oxidation zu Formaldehyd mit oben durchgeführten Methoden identifiziert werden.

---

49) M.Qureshi, W.Husain, J.P.Rawat, Analyt. Chem. 35, 1592 (1963)

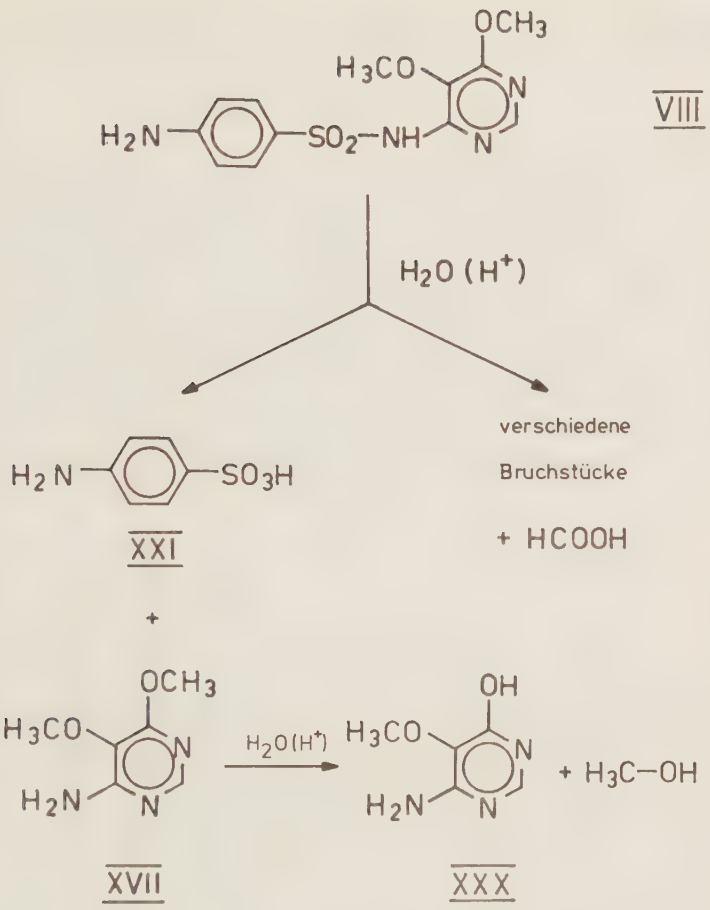


Abb. 54 Schema der hydrolytischen Spaltung von Sulformetoxin (VIII)

Isolierung der Hydrolyseprodukte aus Sulformetoxin (VIII):

Sulfanilsäure (XXI): s.Sulfadiazin (I) S. 50
Nach dem Neutralisieren der sauren Reaktionslösung fielen nach 48 Std. weitere 10 % Sulfanilsäure (XXI) aus.

4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (XVII):s.Sulfamerazin (II) S.55. Die Identität wurde durch Schmp. und IR-Spektrum (vgl.Abb.23) bewiesen.

Das sc isolierte 4-Amino-6-hydroxy-5-methoxypyrimidin (XXX) schmilzt > 250°. Die Zwikker-Reaktion ist positiv. Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung entsprechen der Summenformel $C_5H_8N_3O_2$.

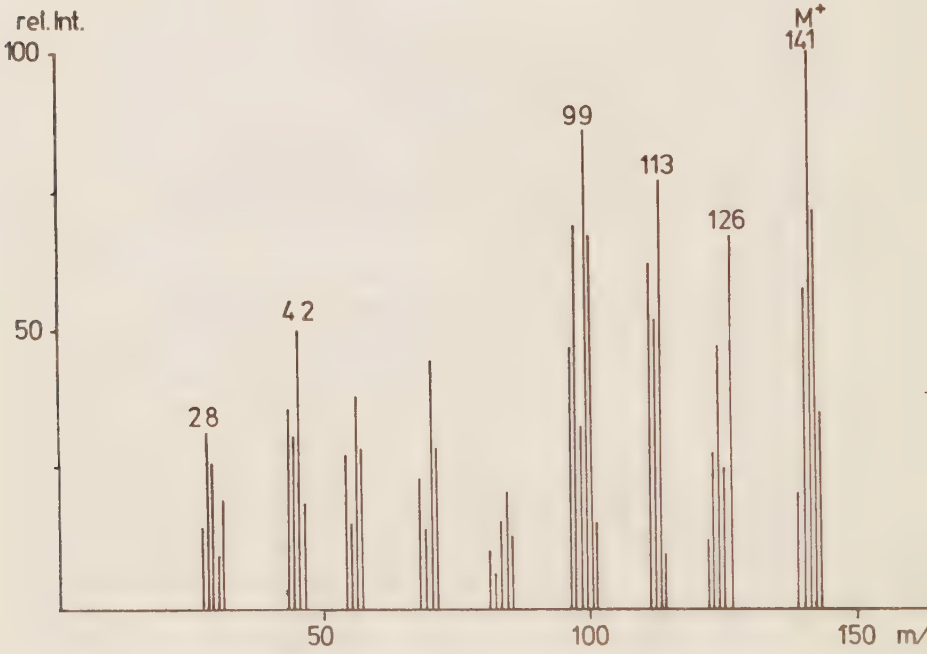


Abb. 55 Massenspektrum von 4-Amino-6-hydroxy-5-methoxypyrimidin (XXX)

Das Massenspektrum zeigt einen Massenpeak bei 141 m/e, der dem von 4-Amino-6-hydroxy-5-methoxypyrimidin (XXX) entspricht. Durch Abspalten einer Methylgruppe bleibt ein Bruchstück mit der Massenzahl 126 zurück. Aus der Abtrennung von H· und HCN bzw. durch H_2N-CN resultieren Reste mit den Massenzahlen 113 bzw. 99. Die Bruchstücke selbst erscheinen bei 28 und 42 m/e.

Das UV-Spektrum (Abb. 61) von 4-Amino-6-hydroxy-5-methoxy-pyrimidin (XXX) zeigt Maxima bei 213 nm (lg ε = 4,28) und bei 265 nm (lg ε = 3,81).

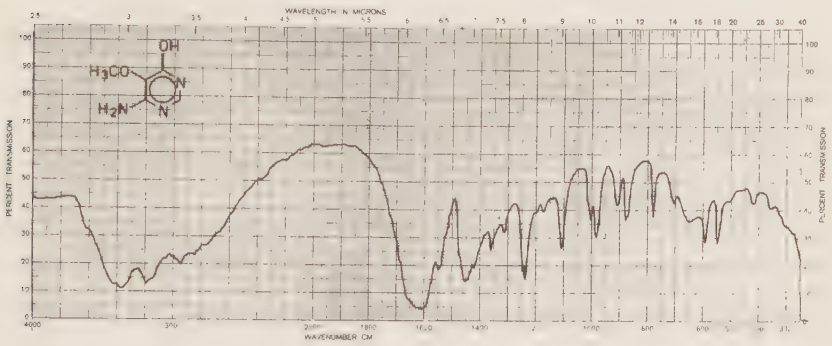


Abb. 56 IR-Spektrum von 4-Amino-6-hydroxy-5-methoxy-pyrimidin (XXX)

Das IR-Spektrum zeigt, daß die Aminogruppe nicht hydrolysiert wurde. Dies wird durch eine Bande bei 3360 cm^{-1} belegt (NH-Valenzschwingung). Die Bande bei 3160 cm^{-1} ist einer CH-Valenzschwingung zuzuordnen. Banden im Bereich von 1400 bis 1600 cm^{-1} und eine starke Bande bei 1230 cm^{-1} können OH-Schwingungen zugeschrieben werden.

Im NMR-Spektrum (Abb. 57) erscheinen die Methoxygruppenprotonen als Singulett bei δ = 3,65 ppm (Intensität 3). Die NH_2-Protonen ergeben das Signal bei δ = 6,25 ppm (Intensität 2), während das isolierte Ringproton als Singulett bei δ = 7,84 ppm erscheint. Das OH-Proton läßt sich nicht nachweisen.

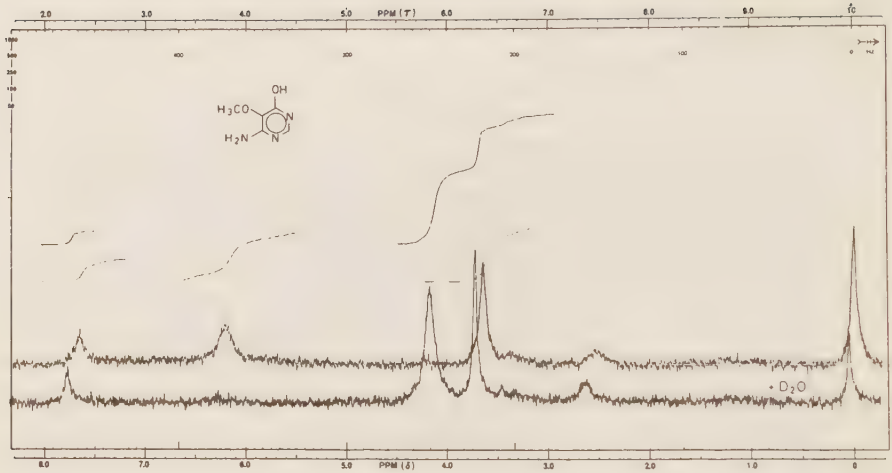


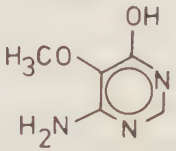
Abb. 57 NMR-Spektrum von 4-Amino-6-hydroxy-5-methoxypyrimidin (XXX), gemessen in DMSO

Die Vergleichssubstanz 4-Amino-6-hydroxy-5-methoxypyrimidin (XXX) wird bei der sauren Hydrolyse von 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (XVII) erhalten. Die Hydrolyse ist bei Verwendung von 6 N HCl nach 5 Std. vollständig.

Charakterisierung der Substanz nach abgespaltener HCOOH

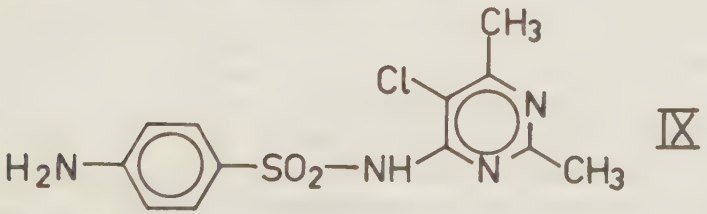
Der vierte Fleck (Rf = 0,35) stellt offenbar die Restsubstanz dar, die nach Ringöffnung am C-2 unter Abspaltung von Ameisensäure entstanden ist. Da der Fleck mit Ehrlich's Reagens gelb gefärbt wird, muß eine Aminogruppe vorhanden sein.
Die Vermutung, daß der p-Aminobenzolsulfonamid-Rest im Molekül verbleibt, wird durch das Hydrolyseergebnis von 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (XXX) unter den Hydrolysebedingungen von Sulformetoxin (VIII) unterstützt. Hier konnte weder Ameisen-

säure noch der gesuchte Fleck nachgewiesen werden.
Die Isolierungsversuche der Substanz säulenchromatographisch oder durch präp. DC führten zu keinem Erfolg.

Hydrolyseprodukte des Sulformetoxins (VIII) nach			
	1 Std.	5 Std.	20 Std.
Sulfanilsäure (XXI)	263 mg (94 %)	221 mg (79 %)	176 mg (63 %)
4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (XVII)	110 mg (44 %)	95 mg (38 %)	-
4-Amino-6-hydroxy-5-methoxypyrimidin (XXX) 	49 mg (21 %)	63 mg (27 %)	148 mg (65 %)

Tab. 15 Hydrolyseprodukte aus Sulformetoxin (VIII)
(s. Fußnote S. 53)

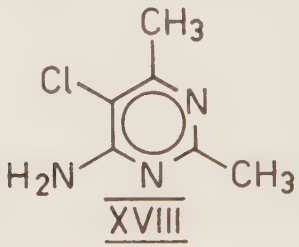
4. 9. Hydrolyse von Sulfaklomid (IX)



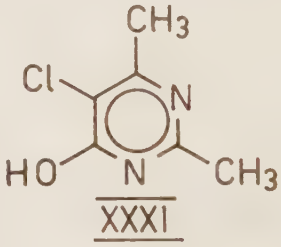
IX

Sulfaklomid (IX) liefert bei der salzsauren Hydrolyse, die nach 2 Std. vollständig eingetreten ist, vier Substanzen, die dc (Abb. 58) als Sulfanilsäure (XXI), Rf = 0,09, 5-Chlor-2,6-

dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXXI), Rf = 0,21, 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin = Chlorkyanmethin (XVIII), Rf = 0,54 und Sulfanilamid (XXII), Rf = 0,67 identifiziert wurden. Der Rf-Wert von Sulfaklomid (0,21) stimmt mit dem von 5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXXI) überein; letzterer wird aber von Ehrlich's Reagens nicht gefärbt.



XVIII



XXXI

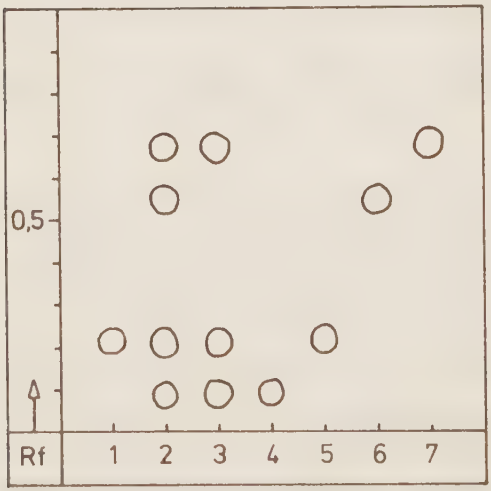


Abb. 58

Schematisches DC von Sulfaklomid (IX) und seinen Hydrolyseprodukten

Fließmittel B
Detektion:
1. UV-Licht
2. Ehrlich's Reagens

1 Sulfaklomid (IX)
2 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 2 Std.
3 Hydrolyseprodukte aus 1 nach 12 Std.
4 Sulfanilsäure (XXI)
5 5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXXI)
6 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII)
7 Sulfanilamid (XXII)

Nach insgesamt 12 stdg. Hydrolyse hat sich das als Zwischenprodukt anfallende 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII) vollständig zu 5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXXI) umgesetzt. Die Hydrolyse verläuft nach dem bei Sulfadiazin (I) angegebenen Schema (S. 49).

Die Vergleichssubstanz 5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXXI) wird durch saure Hydrolyse von 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII) unter entsprechenden Bedingungen erhalten. Nach 2 Std. konnte 25 %ige, nach 10 Std. vollständige Umsetzung zu XXXI festgestellt werden. Bei Verwendung von 6 N HCl (10 N HCl) ist vollständige Hydrolyse nach 6 Std. (4 Std.) erreicht.

Isolierung der Hydrolyseprodukte aus Sulfaklomid (IX):

Sulfanilsäure (XXI): s. Sulfadiazin (I) S. 50 .
4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII):
s. Sulfamerazin (II) S. 55.
Die Identität ergab sich aus dem Schmp. (165°) und dem IR-Spektrum (vgl. Abb. 26).

Die sc isolierte Substanz vom Rf 0,21 hat den Schmp. 194°. Die Zwikker-Reaktion ist positiv. Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung ergeben gute Übereinstimmung mit den theoretisch erwarteten Werten für 5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXXI).

Das UV-Spektrum (Abb. 62) von XXXI hat zwei deutliche Maxima bei 232 nm (lg ε = 3,53) und bei 277 nm (lg ε = 3,58).

Im IR-Spektrum (Abb. 59) von 5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXXI) kann keine Aminogruppe (NH-Valenzschwingung bei 3320 cm^{-1}) nachgewiesen werden. Die vorhandene OH-Gruppe bewirkt starke Banden bei 1610, 1650 und 1710 cm^{-1}. Eine ausgeprägte OH-Deformationsschwingung liegt bei 1400 cm^{-1}. Ein weiterer Beweis für die Richtigkeit von 5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXXI) ist das Fehlen einer ausgeprägten Bande bei 1500 cm^{-1}, die bei Amino-hydroxy-Derivaten des Pyrimidins erscheinen müßte [11]. Eine Chlor-Kohlenstoff-Schwingung findet man bei 660 cm^{-1}.

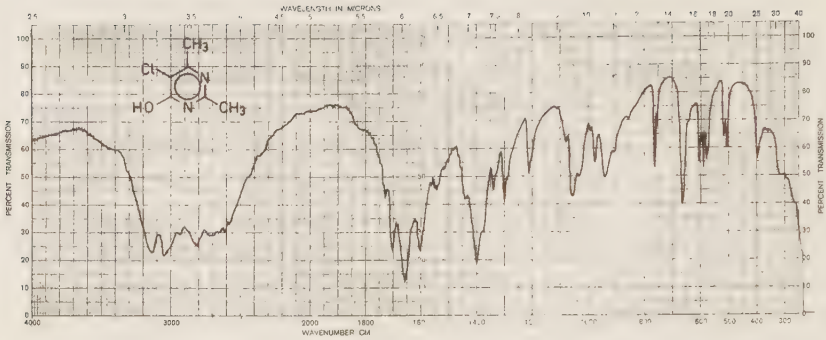


Abb. 59 IR-Spektrum von 5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxy-pyrimidin (XXXI)

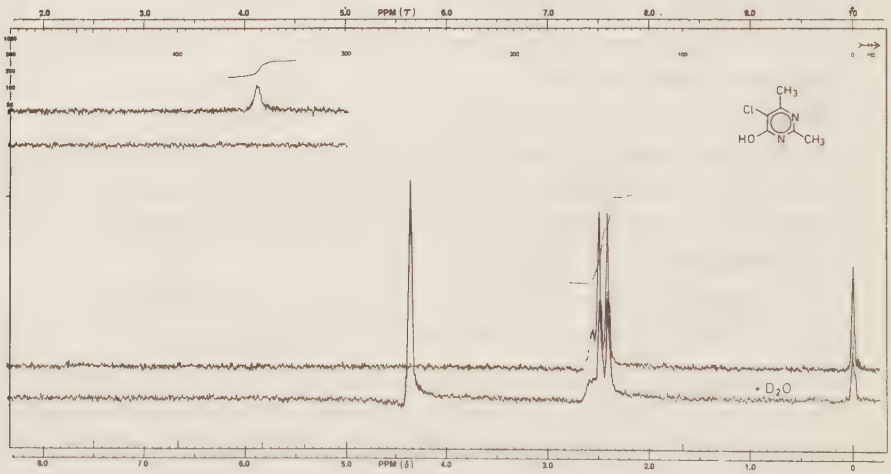


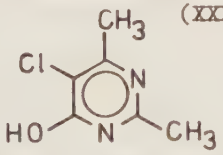
Abb. 60 NMR-Spektrum von 5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxy-pyrimidin (XXXI), gemessen in DMSO

Im NMR-Spektrum von XXXI erscheinen die Protonen der zwei Methylgruppen als Dublett bei δ = 2,45 ppm mit der Intensität 6. (Kopplungskonstante 4,5 Hz). Das OH-Proton erscheint als

Signal bei δ = 9,2 ppm (Intensität 1) und es verschwindet beim Ausschütteln mit D_2O.

Sulfanilamid (XXII) konnte zwar dc als Hydrolyseprodukt nachgewiesen werden, eine Isolierung war aber wegen des hohen Sulfanilsäure-Anteils (s.Tab. 16) nicht möglich.

Die quantitativen Bestimmungen wurden nach 2 und 6 Std. durchgeführt:

Hydrolyseprodukte des Sulfaklomids (IX) nach		
	2 Std.	6 Std.
Sulfanilsäure (XXI)	239 mg (86 %)	224 mg (81 %)
4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII)	202 mg (80 %)	-
5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXXI) 	28 mg (11 %)	221 mg (87 %)
Sulfanilamid (XXII)	dc nachgewiesen	dc nachgewiesen

Tab. 16 Hydrolyseprodukte aus Sulfaklomid (IX)
(s. Fußnote S. 53)

5. Vergleich der Hydrolyseprodukte

5. 1. UV-Spektren der Hydrolyseprodukte (Abb. 61-63, Tab. 17)

Die UV-Spektren der durch Hydrolyse erhaltenen Pyrimidinderivate geben Identifizierungshinweise.
Aufgrund der Maxima kann entschieden werden, ob ein 2-Hydroxy- oder ein 4-(bzw. 6-) Hydroxypyrimidinderivat vorliegt.

Pyrimidin		λ max.I nm	λ max.II nm
2-Hydroxy-	(XXIII)	211	305
2-Hydroxy-4-methyl-	(XXIV)	210	309
4,6-Dimethyl-2-hydroxy-	(XXV)	210	307
2-Hydroxy-5-methyl-	(XXVI)	219	316
2,6-Dimethyl-4-hydroxy-	(XXVII)	227	258
4-Amino-2,6-dihydroxy-	(XXVIII)	224	263
4-Amino-6-hydroxy-5-methoxy-	(XXX)	213	265
5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxy-	(XXXI)	232	277
2,4,6-Trihydroxy- (Barbitursäure)	(XXIX)	203	257

Tab. 17 Übersicht über die Lage der UV-Absorptionsmaxima der durch Hydrolyse erhaltenen Pyrimidinderivate (gemessen in Methanol)

Die eingesetzten 2-Hydroxypyrimidine (2-Hydroxy- (XXIII), 2-Hydroxy-4-methyl- (XXIV), 4,6-Dimethyl-2-hydroxy- (XXV) und 2-Hydroxy-5-methylpyrimidin (XXVI) besitzen zwei Maxima. Die bei niederer Wellenlänge liegen zwischen 210 und 219 nm, die bei höherer Wellenlänge zwischen 305 und 316 nm.
Die 2-Hydroxypyrimidine mit Methyl- oder Dimethyl-Substitution in Stellung 4 bzw. 4 und 6 ergeben fast die gleichen Spektren. Die ersten Maxima liegen um 210 nm, die zweiten Maxima (immer über 300 nm) unterscheiden sich um höchstens 4 nm. Steht der Methyl-Substituent in Stellung 5, ergibt sich eine Verschiebung beider Maxima um ca. 9 nm nach höheren Wellenlängen.
Die anderen berücksichtigten Pyrimidine, die sowohl Hydroxy- als auch Amino-Gruppen oder noch andere Substituenten wie Chlor-, Methyl- oder Methoxy-Gruppen tragen, haben jeweils charakteristische Spektren.

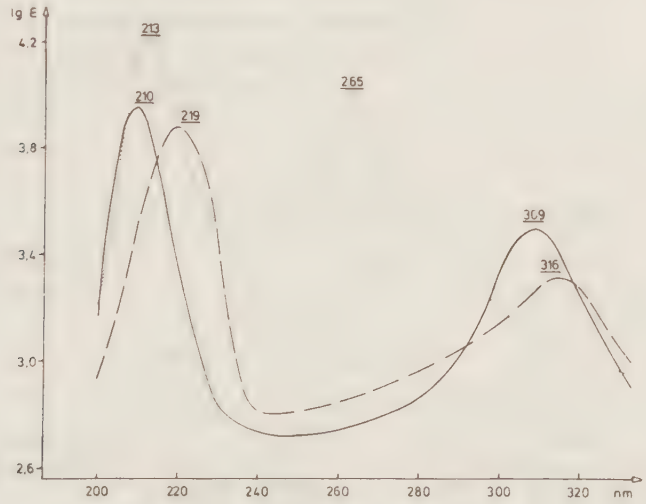


Abb. 61 UV-Spektren von
———— 2-Hydroxy-4-methylpyrimidin (XXIV)
—— —— 2-Hydroxy-5-methylpyrimidin (XXVI)
····· 4-Amino-6-hydroxy-5-methoxypyrimidin (XXX)

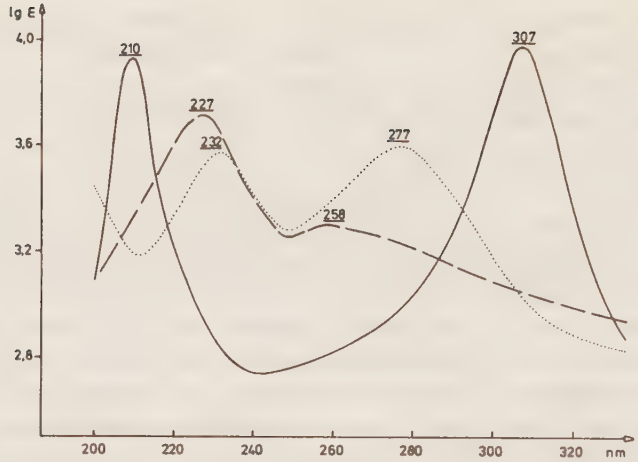


Abb. 62 UV-Spektren von

———— 4,6-Dimethyl-2-hydroxypyrimidin (XXV)

— — — 2,6-Dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXVII)

····· 5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxy-pyrimidin (XXXI)

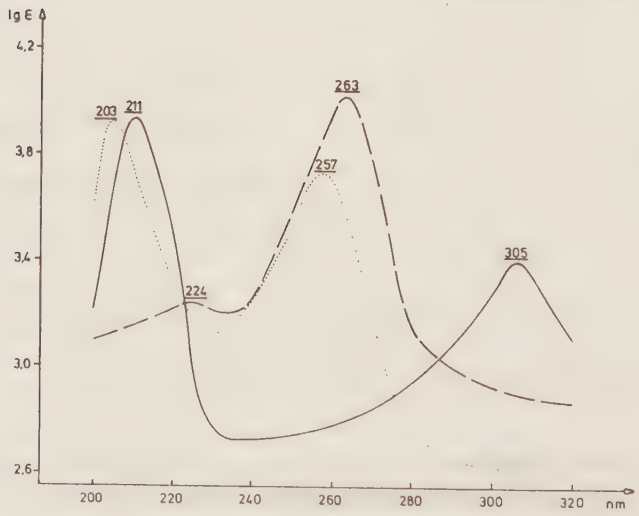


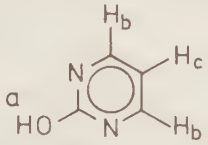
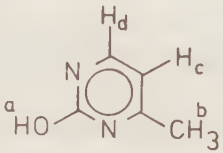
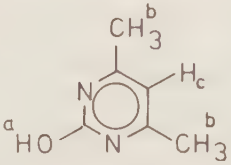
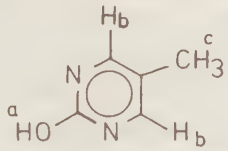
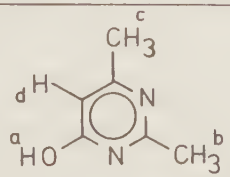
Abb. 63 UV-Spektren von

———— 2-Hydroxypyrimidin (XXIII)

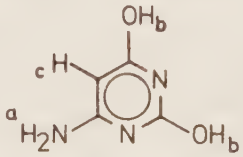
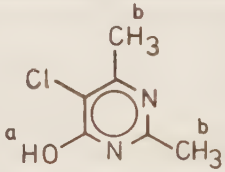
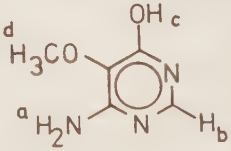
— — — 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin (XXVIII)

····· Barbitursäure (XXIX)

5. 2. Tabellarische Zusammenstellung der NMR-Spektren

Pyrimidin	Signale ppm
2-Hydroxy- 	(a) Singulett 12,45 (b) Dublett 8,55 (c) Triplett 6,95
2-Hydroxy- 4-methyl- 	(a) Signal 4,18 (b) Singulett 2,55 (c) Dublett 6,25 (d) Dublett 8,05
4,6-Dimethyl- 2-hydroxy- 	(a) Signal 7,3-7,8 (b) Singulett 2,5 (c) Singulett 6,65
2-Hydroxy- 5-methyl- 	(a) Signal 9,2-9,4 (b) Singulett 8,3 (c) Singulett 2,12
2,6-Dimethyl- 4-hydroxy- 	(a) Signal 13,5 (b) Singulett 2,25 (c) Singulett 2,4 (d) Singulett 6,15

Tab. 18 Struktur und NMR-Signale der Hydrolyseprodukte

Pyrimidin	Signale ppm
4-Amino-2,6-dihydroxy- 	(a) Singulett 6,2 (b) Singulett 10,1 (c) Singulett 4,5
5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxy- 	(a) Signal 9,2 (b) Dublett 2,45
4-Amino-6-hydroxy-5-methoxy- 	(a) Signal 6,25 (b) Singulett 7,84 (c) - (d) Singulett 3,65

Tab. 18 Fortsetzung

5. 3. Tabellarische Zusammenstellung der Hydrolyse

Sulfonamid	Hydrolyseprodukte	in % nach	
Sulfadiazin (I)		5 Std.	16 Std.
	2-Aminopyrimidin (X)	58	-
	2-Hydroxypyrimidin (XXIII)	dc	6
	Sulfanilsäure (XXI)	31	22
	Sulfanilamid (XXII)	32	28
Sulfa-merazin (II)		2 Std.	5 Std.
	2-Amino-4-methyl-pyrimidin (XI)	41	-
	2-Hydroxy-4-methyl-pyrimidin (XXIV)	32	51
	Sulfanilsäure (XXI)	75	64
	Sulfanilamid (XXII)	16	10
Sulfa-dimidin (III)		1 Std.	2 Std.
	2-Amino-4,6-dimethyl-pyrimidin (XII)	37	-
	4,6-Dimethyl-2-hydroxy-pyrimidin (XXV)	35	69
	Sulfanilsäure (XXI)	63	66
	Sulfanilamid (XXII)	22	17
Sulfaperin (IV)		4 Std.	20 Std.
	2-Amino-5-methyl-pyrimidin (XIII)	51	43
	2-Hydroxy-5-methyl-pyrimidin (XXVI)	12	17
	Sulfanilsäure (XXI)	76	59
	Sulfanilamid (XXII)	16	15

Tab. 19 Hydrolyseprodukte aus Pyrimidinsulfonamiden

Sulfonamid	Hydrolyseprodukte	in % nach	
Sulfametoxy-diazin (V)		2 Std.	12 Std.
	2-Amino-5-methoxy-pyrimidin (XIV)	80	60
	Sulfanilsäure (XXI)	78	68
	Guanidin (XXXII)	dc	-
Sulfiso-midin (VI)		5 Std.	18 Std.
	4-Amino-2,6-dimethyl-pyrimidin (XV)	68	-
	2,6-Dimethyl-4-hydroxy-pyrimidin (XXVII)	15	80
Sulfadimeth-oxin (VII)		2 Std.	4 Std.
	4-Amino-2,6-dihydroxy-pyrimidin (XXVIII)	74	-
	Barbitursäure (XXIX)	18	89
	Sulfanilsäure (XXI)	34	45
	Sulfanilamid (XXII)	37	26
Sulfor-metoxin (VIII)		1 Std.	20 Std.
	4-Amino-5,6-dimethoxy-pyrimidin (XVII)	44	-
	4-Amino-6-hydroxy-5-methoxypyrimidin (XXX)	21	65
	Sulfanilsäure (XXI)	94	63

Tab. 19 Fortsetzung

Sulfonamid	Hydrolyseprodukte	in % nach	
Sulfaklomid (IX)		2 Std.	6 Std.
	4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII)	80	-
	5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxypyrimidin (XXXI)	11	87
	Sulfanilsäure (XXI)	86	81
	Sulfanilamid (XXII)	dc	dc

Tab. 19 Fortsetzung

Pyrimidin		Rf-Wert	Schmp. °C
2-Hydroxy-	(XXIII)	0,14	178
2-Hydroxy-4-methyl-	(XXIV)	0,19	150
4,6-Dimethyl-2-hydroxy-	(XXV)	0,16	194
2-Hydroxy-5-methyl-	(XXVI)	0,15	210
2,6-Dimethyl-4-hydroxy-	(XXVII)	0,22	196
5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxy-	(XXXI)	0,21	194

Tab. 20a Rf-Werte (Fließmittel B) und Schmelzpunkte

Pyrimidin		Rf-Wert	Schmp. °C
4-Amino-2,6-dihydroxy-	(XXVIII)	0,23	> 350
Barbitursäure	(XXIX)	0,45	242
4-Amino-6-hydroxy-5-methoxy-	(XXX)	0,49	> 250

Tab. 20b Rf-Werte (Fließmittel C) und Schmelzpunkte

6. Farbreaktionen

6. 1. Resorcin/H_2SO_4-Reaktion der Pyrolyseprodukte

Für Sulfadiazin (I) wird in der USP XVIII [50] nicht der Schmelzpunkt des Sublimats bestimmt, obwohl ein sehr reines Sublimat erhalten werden kann, sondern es ist eine Farbreaktion mit Resorcin-Schwefelsäure vorgeschrieben.

Dazu wird das Sulfonamid in einem Reagenzglas pyrolytisch gespalten. Wenige mg des an der Glaswand abgeschiedenen Sublimats werden in 1 ml einer alkoholischen Resorcinlösung (1:20) gelöst und nach vorsichtiger Zugabe von 1 ml konz. H_2SO_4 umgeschüttelt. Dabei erscheint sofort eine tiefrote Farbe. Die Mischung wird nach Verdünnen mit Eiswasser mit einem Überschuß von 25 %igem Ammoniak versetzt, wobei die rote Farbe nach Rotblau bis Blau umschlägt.

Diese Reaktion wurde mit den Sublimationsprodukten der bearbeiteten Sulfapyrimidine durchgeführt. Die Tab. 21 zeigt folgendes:

Die Reaktion ist für Sulfadiazin (I) bzw. dessen Spaltprodukt 2-Aminopyrimidin (X) nicht spezifisch, denn sämtliche untersuchten Aminopyrimidine sprechen auf Resorcin/H_2SO_4 an, wenn auch unter Ausbildung verschieden starker Färbungen. Bei Verwendung von mindestens 2 mg Testsubstanz ist die Reaktion gut zur Identifizierung von Sulfametoxydiazin (V) und Sulfaperin (IV) geeignet.

Das Pyrolyseprodukt von Sulfametoxydiazin (V) zeigt wie Sulfadiazin (I) mit Resorcin/H_2SO_4 eine tiefrote Färbung, die mit Ammoniak im Unterschied zu I in eine Grünblaufärbung umschlägt.

Das Pyrolyseprodukt von Sulfaperin (IV) zeigt eine rotgrüne bzw. gelbgrüne Färbung. Die Pyrolyseprodukte der anderen Sulfonamide zeigen bei Verwendung von mindestens 2 mg schwächer gefärbte Lösungen, so daß die Reaktionen schlechter auswertbar sind. Für die praktische Durchführung lassen sich nicht ohne weiteres größere Mengen des Sublimats einsetzen, da die Ausbeuten sehr gering sind bzw. langwierige Sublimierungen durchgeführt werden müssen.

Die Reaktion tritt nur bei 2-Aminopyrimidin (X) oder dessen Derivaten mit Substituenten in Stellung 5 ein.

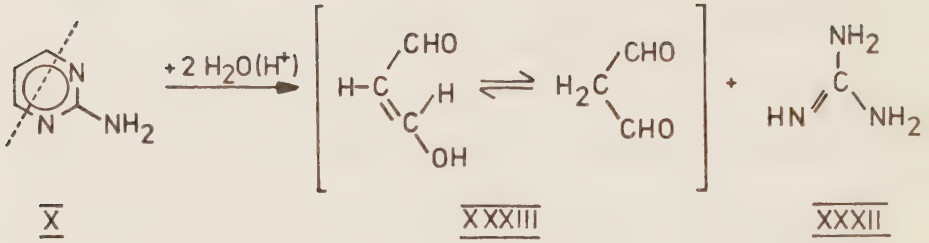
Sublimationsprodukt aus		+ Resorcin/H_2SO_4	+ Eiswasser u. Ammoniak
Sulfadiazin	(I)	rot	rot-blau
Sulfamerazin	(II)	schwach rot	schwach grün-blau
Sulfadimidin	(III)	schwach rot	schwach grün
Sulfaperin	(IV)	rot-grün	gelb-grün
Sulfametoxydiazin	(V)	rot	grün-blau
Sulfisomidin	(VI)	schwach rot	schwach grün
Sulfadimethoxin	(VII)	schwach rot	schwach grün
Sulformetoxin	(VIII)	gelb	schwach grün
Sulfaklomid	(IX)	schwach gelb	schwach grün

Tab. 21 Resorcin/Schwefelsäure-Reaktion mit den Sublimationsprodukten von Pyrimidinsulfonamiden

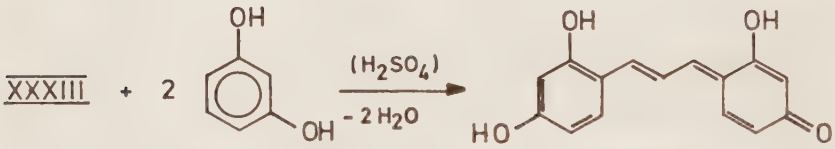
Raybin [44], nach dem diese Reaktion benannt wird, postuliert, daß die Farbe im Falle von 2-Aminopyrimidin (X) durch den intermediär gebildeten Malondialdehyd (XXXIII), der mit Resorcin zu einem Polymethinfarbstoff [51] kondensiert, hervorgerufen wird:

---

51) J.Braun u. C.v.Kerchove, Sci.Pharmac. 28, 56 (1960)



X XXXIII XXXII



XXXIV

6. 2. Anfärbemöglichkeiten von Pyrimidinderivaten mit p-Dimethylaminobenzaldehyd (Ehrlich's Reagens)

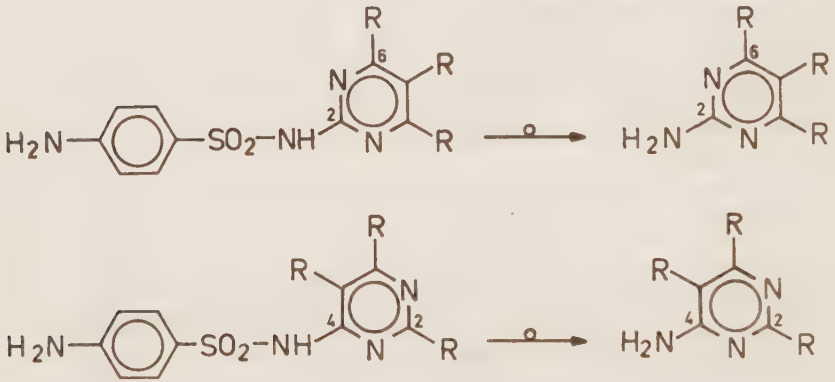
Die Pyrimidinderivate (Pyrolyse- und Hydrolyseprodukte) wurden mit p-Dimethylaminobenzaldehydlösung besprüht und 10 Min. bei 100° erhitzt. Die dabei auftretenden Färbungen sind der Tab. 22 zu entnehmen. Es lassen sich folgende Aussagen über die Anfärbemöglichkeiten machen: Eine Färbung wird nur bei 2-Amino- oder 2 -Hydroxy-Pyrimidinderivaten erzielt. Sie können Methyl- oder Methoxy-Substituenten in Stellung 4, 5 oder 6 tragen. Bei Substitution in Stellung 5 tritt schwächere Gelbfärbung auf. Beim unsubstituierten 2-Aminopyrimidin (X) tritt Gelbfärbung auf, beim unsubstituierten 2-Hydroxypyrimidin (XXIII) sowie bei der Barbitursäure (XXIX) tritt Lilafärbung auf.
Der Reaktionsmechanismus wurde nicht untersucht.

Pyrimidin		Ehrlich's Reagens	Zwikker	Murexid
2-Amino-	(X)	gelb	-	-
2-Amino-4-methyl-	(XI)	lila	-	-
2-Amino-4,6-dimethyl-	(XII)	lila	-	-
2-Amino-5-methyl-	(XIII)	gelb	-	-
2-Amino-5-methoxy-	(XIV)	gelb	-	-
4-Amino-2,6-dimethyl-	(XV)	-	-	-
4-Amino-2,6-dimethoxy-	(XVI)	-	-	-
4-Amino-5,6-dimethoxy-	(XVII)	-	-	-
4-Amino-5-chlor-2,6-dimethyl-	(XVIII)	-	-	-
2-Hydroxy-	(XXIII)	lila	+	+
Barbitursäure (2,4,6-Trihydroxy-)	(XXIX)	lila	+	+
2-Hydroxy-4-methyl-	(XXIV)	lila	-	-
4,6-Dimethyl-2-hydroxy-	(XXV)	lila	+	-
2-Hydroxy-5-methyl-	(XXVI)	gelb	+	-
2,6-Dimethyl-4-hydroxy-	(XXVII)	-	+	-
5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxy-	(XXXI)	-	+	-
4-Amino-2,6-dihydroxy-	(XXVIII)	-	-	+
4-Amino-6-hydroxy-5-methoxy- (6-4-5)	(XXX)	-	+	-

Tab. 22 Farbreaktionen von Pyrimidinderivaten

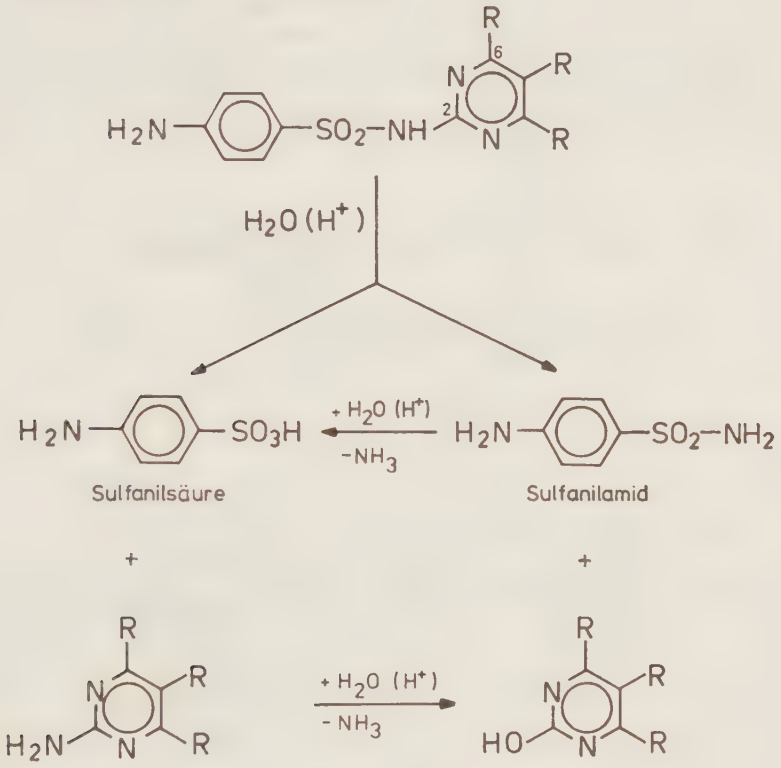
7. Zusammenfassung

Es wurden die Pyrimidinsulfonamide Sulfadiazin (I), Sulfamerazin (II), Sulfadimidin (III), Sulfaperin (IV), Sulfametoxydiazin (V), Sulfisomidin (VI), Sulfadimethoxin (VII), Sulformetoxin (VIII) und Sulfaklomid (IX) der Pyrolyse unterworfen und sowohl für die Pyrolyseprodukte als auch für die Sulfonamide Vorschriften zur dünnschichtchromatographischen Identifizierung erarbeitet. Als Pyrolyseprodukte entstanden die entsprechenden Aminopyrimidine, deren Schmelzpunkte gut zur Identifizierung verwendet werden können:



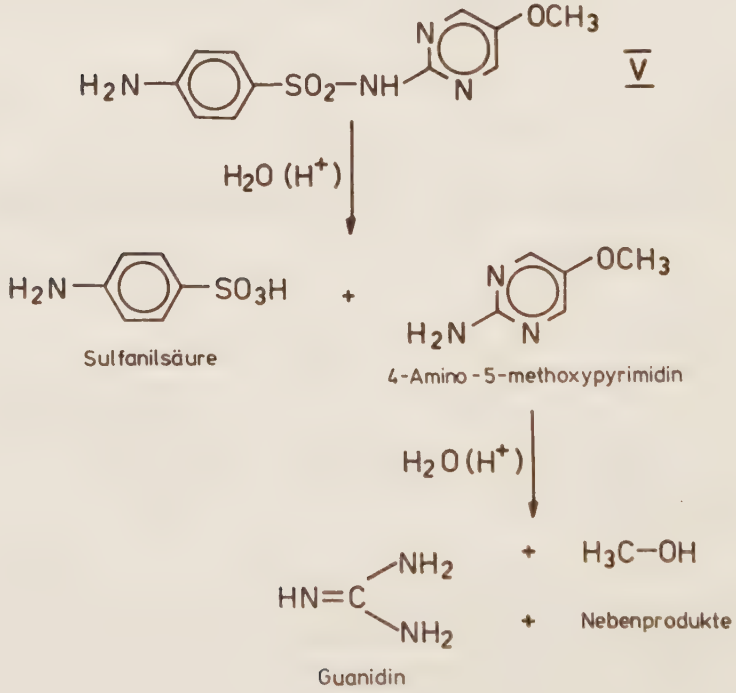
Im Vergleich zur Pyrolyse wurden mit den Pyrimidinsulfonamiden I - IX Hydrolyseversuche durchgeführt. Sulfadiazin (I), Sulfamerazin (II), Sulfadimidin (III), Sulfaperin (IV), Sulfisomidin (VI), und Sulfaklomid (IX) wurden in Sulfanilsäure und das entsprechende Aminopyrimidin bzw. in Sulfanilamid und das entsprechende Hydroxypyrimidin gespalten.

Für die Sulfonamide I-IV gilt das folgende Hydrolyseschema:

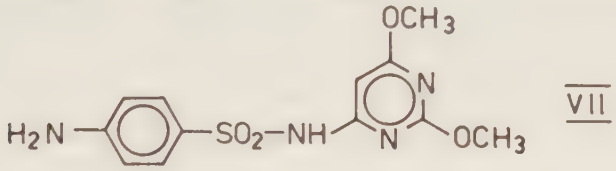


Für die Sulfonamide VI und IX gilt das gleiche Schema mit den entsprechenden 4-Amino- bzw. 4-Hydroxy-pyrimidinen

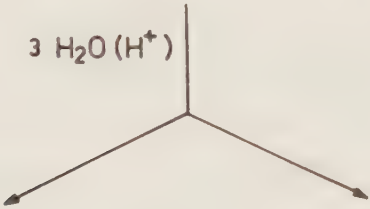
Abweichend davon verhielt sich Sulfametoxydiazin (V), das zwar als Hydrolyseprodukte Sulfanilsäure und 2-Amino-5-methoxypyrimidin lieferte, nicht aber Sulfanilamid und das entsprechende Hydroxypyrimidinderivat. Dünnschichtchromatographisch konnte Guanidin, das durch Ringaufspaltung des Pyrimidins entstand, nachgewiesen werden. Außerdem wurde Methanol nach Oxidation zu Formaldehyd mit Chromotropsäure - Schwefelsäure identifiziert.

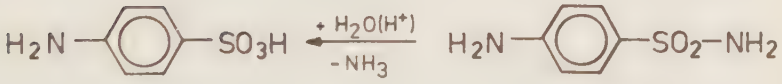


Sulfadimethoxin (VII) verhielt sich anders als Sulfametoxydiazin (V). Neben Sulfanilsäure und Sulfanilamid entstand nicht das erwartete 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin, sondern Barbitursäure, die sich aus dem als Zwischenprodukt anfallenden 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin (Iminobarbitursäure) gebildet hatte. Auch Methanol wurde im Reaktionsansatz nachgewiesen.



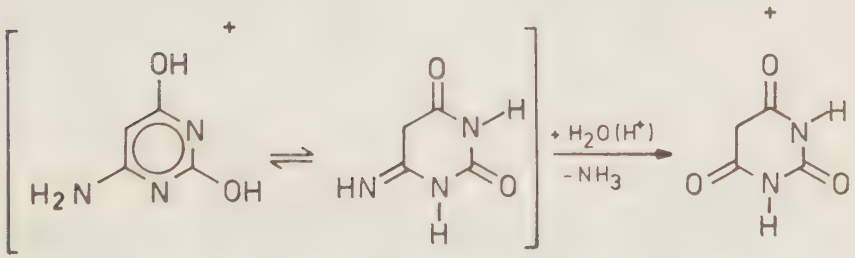
VII





Sulfanilsäure

Sulfanilamid



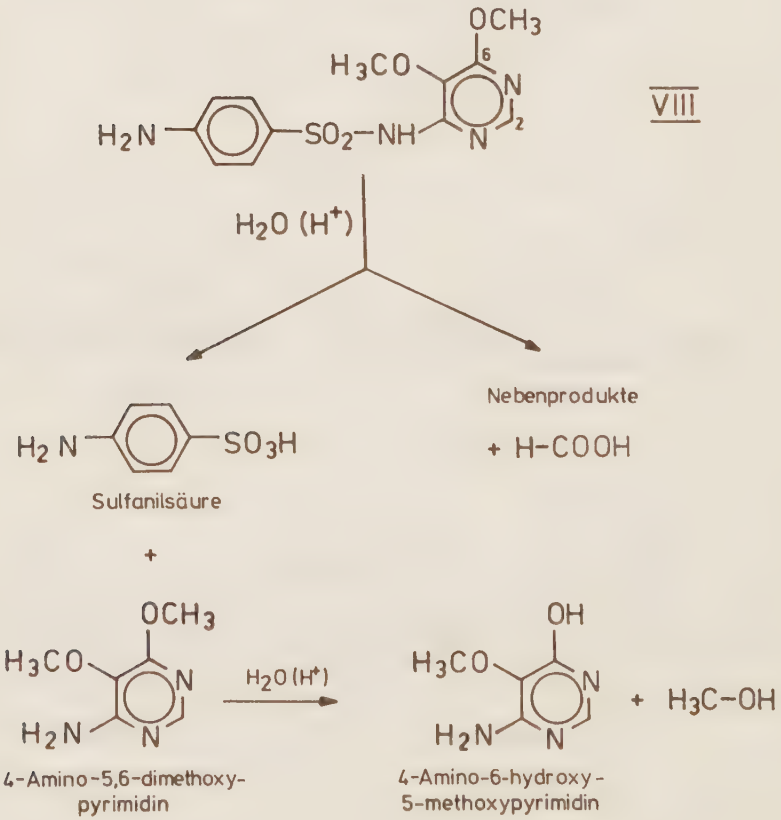
Iminobarbitursäure

+ 2 H_3C-OH

Barbitursäure

+ 2 H_3C-OH

Sulformetoxin (VIII) ergab im Gegensatz zu Sulfadimethoxin (VII) neben Sulfanilsäure das im Sulfonamid enthaltene Pyrimidinderivat 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin. Auch verlief die weitere Hydrolyse nicht zur Trihydroxyverbindung, sondern es erfolgte nur Hydrolyse der Methoxy-Gruppe in Stellung 6 unter Bildung von 4-Amino-6-hydroxy-5-methoxypyrimidin und Methanol. Als weiteres Hydrolyseprodukt trat bei Sulformetoxin (VIII) Ameisensäure auf, die durch C_2-Oxidation des Pyrimidinrings entstand.



Werden die Aminopyrimidine selbst der sauren Hydrolyse unterworfen, so entstehen die gleichen Hydrolyseprodukte wie bei der Hydrolyse der Pyrimidinsulfonamide.
(vgl. Abb. S. 103 - 106)

Weiter wurde die Farbreaktion mit Resorcin-Schwefelsäure (Raybin-Reaktion) bei den Aminopyrimidinen angewendet und festgestellt, daß die Reaktion für 2-Aminopyrimidin, das Spaltprodukt aus Sulfadiazin (I), nicht spezifisch ist. Die Reaktion ist auch bei Pyrimidinderivaten mit Substitution in Stellung 5 wie 2-Amino-5-methylpyrimidin aus Sulfaperin (IV) und 2-Amino-5-methoxypyrimidin aus Sulfametoxydiazin (V) positiv.

Bei Verwendung von p-Dimethylaminobenzaldehyd als Sprühreagens geben nur die 2-Amino- und 2-Hydroxy-pyrimidinderivate eine gelbe bzw. eine lila Färbung. Bei 4-Amino- bzw. 4-Hydroxy-Substitution wird keine Färbung erzielt.

Die Zwikker-Reaktion ist nur bei Hydroxypyrimidinen mit Ausnahme von 2-Hydroxy-4-methylpyrimidin aus Sulfamerazin (II) und 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin aus Sulfadimethoxin (VII) positiv.

Eine positive Murexid-Reaktion geben nur die Hydrolyseprodukte 2-Hydroxypyrimidin aus Sulfadiazin (I), 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin und 2,4,6-Trihydroxypyrimidin (Barbitursäure) aus Sulfadimethoxin (VII).

8. Beschreibung der Versuche

Schmelzpunktbestimmungen

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler-Mikroheiztisch bestimmt und sind unkorrigiert angegeben.

Elektronenspektren

Die Elektronenspektren wurden in einem Zeiss PMQ II Spektralphotometer in 10 mm Quarzküvetten in Methanol gemessen.

Infrarotspektren

Die Spektren wurden in einem Beckman-Sektrophothometer IR-8 und IR-20 in KBr-Preßlingen aufgenommen.

Kernresonanzspektren

Die Aufnahme der Kernresonanzspektren erfolgte in einem Varian A-60-Gerät mit deuteriertem Chloroform oder deuteriertem Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel. Als Referenzsignal diente Tetramethylsilan.

Elementaranalysen

Die Elementaranalysen wurden im Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen aufgenommen. Es wurde mit der Mikroschnellverbrennungsapparatur "Mikro R" der Fa. Heraeus und dem Nitrogen Analyzer Coleman gearbeitet.

Molekulargewichte

Die Molekulargewichtsbestimmungen wurden im Dampfdruckosmometer nach Knauer durchgeführt.

Massenspektren +)

Die Massenspektren wurden im Chemischen Institut der Universität Tübingen in einem Massenspektrometer der Fa. AEI vom Typ MS 9 bei 70 eV aufgenommen.

Dünnschichtchromatographie

Die DC-Analysen wurden mit der DESAGA-Grundausrüstung und mit Platten der Größe 20x20 und 20x10 durchgeführt.

Adsorbens: Kieselgel F 254 "Merck", aktiviert eine Stunde bei 110°.

Fließmittel: A: n-Butanol + Eisessig + Wasser
= 80 + 20 + 20

B: Dioxan + Aceton + Ammoniak
= 7 + 100 + 4

C: Aceton + n-Butanol + Ammoniak
= 70 + 30 + 30

D: n-Butanol + Aceton + Ammoniak
= 20 + 85 + 15

Detektionsmittel:

1) Ehrlich's -Reagens: 0,5 g p-Dimethylaminobenzaldehyd wurden in 25 g konz Salzsäure gelöst.

2) Dragendorff's Reagens nach Munier und Macheboef
Lösung a: 0,85 g basisches Wismutnitrat werden in 10 ml Eisessig und 40 ml Wasser gelöst.
Lösung b: 8 g Kaliumjodid werden in 20 ml Wasser gelöst.
Vorratslösung: 5 ml Lösung a werden mit 5 ml Lösung b gemischt, 20 ml Eisessig hinzugefügt, und mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt.-Nachsprühen mit 3 N H_2SO_4.

+) Wir danken dem Chemischen Institut der Universität Tübingen für die Aufnahme der Spektren.

Chromotropsäure-Schwefelsäure-Reagens zum Nachweis von Formaldehyd:

3,0 g Natriumchromotropat werden in 2 ml konz. Schwefelsäure gelöst.

Schiffs-Reagens zum Nachweis von Aldehyden:

100 mg Rosanilinhydrochlorid werden unter Erwärmen in 50 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 1,25 g Natriumsulfit und 2,0 ml 6 N HCl wird zu 100 ml verdünnt. Ist die Lösung nach 12 Std. noch nicht farblos, schüttelt man mit Aktivkohle und filtriert. Das Reagens ist etwa 4 Wochen haltbar.

Methylenblau-Lösung:

20 mg Methylenblau werden zu 100 ml Wasser aufgefüllt.

Zwikker-Reaktion:

Zwikker-Reagens I: 1% Kobalt(II)-nitrat in Methanol
Zwikker-Reagens II: 10% Piperidin in Methanol

Zur Ausführung der Reaktion werden einige mg Substanz auf einer Tüpfelplatte mit 10 Tropfen Zwikker-Reagens I versetzt. Nach Zugabe von zwei Tropfen Zwikker-Reagens II entsteht bei positiver Reaktion eine bleibende Violett-Färbung.

Murexid-Reaktion:

10 mg Substanz werden mit 1,5 ml 30proz. H_2O_2-Lösung und 5 Tropfen konz. HCl auf dem Wasserbad zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit einigen Tropfen 6 N NH_3 befeuchtet. Bei positiver Reaktion tritt Rotviolettfärbung auf, oder es wird eine bereits beim Eindampfen nach der Oxidation entstandene Färbung intensiviert.

Resorcin-Schwefelsäure-Reaktion:

Zur Ausführung löst man wenige mg Substanz in 1 ml einer 5%igen äthanolischen Resorcinlösung und versetzt danach mit 1 ml konz. Schwefelsäure. Die auftretende Farbe wird beobachtet. Nach dem Verdünnen mit 25 ml eiskaltem Wasser und der Zugabe von Ammoniak im Überschuß wird ein Farbumschlag beobachtet.

Pyrolyse von Pyrimidinsulfonamiden

100 mg des Pyrimidinsulfonamids werden in einem Reagenzglas im Ölbad langsam erhitzt. Die Pyrolysetemperatur schwankt bei den einzelnen Sulfonamiden von 230 bis 280°. Die beim Erhitzen entstehenden Dämpfe besitzen einen leichten Geruch nach Hydrogensulfid, die außer bei Sulfadiazin (I) und Sulfaklomid (IX) angefeuchtetes Bleiacetat-Papier schwärzen.
An den oberen, kühleren Teilen des Reagenzglases scheidet sich ein Sublimat von weißer bis gelber Farbe ab. Im Falle von Sulfadimethoxin (VII) und Sulformetoxin (VIII) entsteht ein feuchtes, gelbes Sublimat, das zunächst zwischen Filtrierpapier getrocknet wird. Die Reinigung der Sublimate erfolgt durch ein- oder mehrmalige Mikrosublimation. Das Rohprodukt wird dazu in ein zweites Reagenzglas überführt und vorsichtig im Ölbad erhitzt.
Die entstehenden Aminopyrimidin-Derivate werden 24 h über P_2O_5 getrocknet.

Sulfonamid	Pyrolyse-Temp.in °C	Schwärzen von Pb-ac.Papier	Sublimation
Sulfadiazin (I)	230-240	-	1 mal
Sulfamerazin (II)	240-260	+	2 "
Sulfadimidin (III)	230-250	+	2 "
Sulfaperin (IV)	250-280	+	2 "
Sulfametoxydiazin (V)	240-260	+	2 "
Sulfisomidin (VI)	240-260	+	4 "
Sulfadimethoxin (VII)	240-260	+	4 "
Sulformetoxin (VIII)	240-260	+	5 "
Sulfaklomid (IX)	250-260	-	2 "

Tab. 23 Zur Pyrolyse von Pyrimidinsulfonamiden

Ausbeute an 2-Aminopyrimidin bei der Pyrolyse von Sulfadiazin (I):

Schmp.: 127°

$C_4H_5N_3$ Ber.: C 50,59 H 5,26 N 44,15 Mol.-Gew. 95,1
Gef.: C 50,33 H 5,22 N 44,30 Mol.-Gew. 94,5 (osm.)

Ausbeute an 2-Amino-4-methylpyrimidin bei der Pyrolyse von Sulfamerazin (II): 38 mg (= 92 % d.Th.)
Schmp.: 155°

$C_5H_7N_3$ Ber.: C 55,11 H 6,41 N 38,48 Mol.-Gew. 109,1
Gef.: C 55,39 H 6,29 N 38,40 Mol.-Gew. 111 (osm.)

Ausbeute an 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin bei der Pyrolyse von Sulfadimidin (III): 41 mg (= 90 % d.Th.)
Schmp.: 152°

$C_6H_9N_3$ Ber.: C 58,40 H 7,31 N 34,18 Mol.-Gew. 123,1
Gef.: C 58,18 H 7,22 N 34,20 Mol.-Gew. 123 (m.s.)

Ausbeute an 2-Amino-5-methylpyrimidin bei der Pyrolyse von Sulfaperin (IV): 39 mg (= 94 % d.Th.)
Schmp.: 192°

$C_5H_7N_3$ Ber.: C 55,11 H 6,41 N 38,48 Mol.-Gew. 109,1
Gef.: C 54,99 H 6,2 N 39,02 Mol.-Gew. 108 (m.s.)

Ausbeute an 2-Amino-5-methoxypyrimidin bei der Pyrolyse von Sulfametoxydiazin (V): 33 mg (= 75 % d.Th.)
Schmp.: 80°

$C_5H_7N_3O$ Ber.: C 48,05 H 5,57 N 33,58 Mol.-Gew. 125,1
Gef.: C 47,88 H 5,51 N 34,20 Mol.-Gew. 126 (m.s.)

Ausbeute an 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin bei der Pyrolyse von Sulfisomidin (VI): 30 mg (= 68 % d.Th.)
Schmp.: 183°

$C_6H_9N_3$ Ber.: C 58,40 H 7,31 N 34,18 Mol.-Gew. 123,1
Gef.: C 58,05 H 7,08 N 34,90 Mol.-Gew. 124 (osm.)

Ausbeute an 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin bei der Pyrolyse von Sulfadimethoxin (VII): 12 mg (= 23 % d.Th.)
Schmp.: 150°

$C_6H_9N_3O_2$ Ber.: C 46,45 H 5,81 N 27,09 Mol.-Gew. 155,1
Gef.: C 46,05 H 5,70 N 28,02 Mol.-Gew. 155 (m.s.)

Ausbeute an 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin bei der Pyrolyse von Sulformetoxin (VIII): 8 mg (= 16 % d.Th.)
Schmp: 88°

$C_6H_9N_3O_2$ Ber.: C 46,45 H 5,81 N 27,09 Mol.-Gew. 155,1
Gef.: C 46,13 H 5,76 N 27,30 Mol.-Gew. 157 (m.s.)

Ausbeute an 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin bei der Pyrolyse von Sulfaklomid (IX): 46 mg (= 86 % d.Th.)
Schmp.: 165°

$C_6H_8N_3Cl$ Ber.: C 45,30 H 5,08 N 27,03 Cl 22,59
Gef.: C 44,95 H 5,30 N 27,20 Cl 23,05

Ber.: Mol.-Gew. 157,6
Gef.: Mol.-Gew. 158 (m.s.)

Darstellung von 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII)

1 g (= 0,081 Mol) 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin wurde in 10 ml kaltem H_2O_2 (30 %) eingetragen und anschließend das gleiche Volumen kalter konz. Salzsäure (36 %) hinzugegeben. Nach einigen Minuten erwärmte sich das Reaktionsgemisch unter Aufbrausen. Nach 10 - 12-stündigem Stehen war die Chlorierung [28) - 31)] beendet.

Die Lösung wurde mit 6 N NaOH bis zur deutlich alkalischen Reaktion versetzt und fünfmal mit je 25 ml warmen Chloroform-Isopropanol (3 + 1) ausgeschüttelt. Die vereinigten Auszüge wurden im Vakuum zur Trockne gebracht. Die weitere Reinigung erfolgte durch Sublimation.

Ausbeute: 1,02 g (= 0,07 Mol; 80,4 % d.Th.)
Schmp.: 165° (Lit. 164 - 168° [9)])

$C_6H_8N_3Cl$	Ber.:	C 45,30	H 5,08	N 27,03	Cl 22,59
	Gef.:	C 45,05	H 5,01	N 27,19	Cl 22,85
	Ber.:	Mol.-Gew. 157,6			
	Gef.:	Mol.-Gew. 158 (m.s.)			

Darstellung von 2-Amino-5-methylpyrimidin (XIII) [24)]

35 g Phosphoroxidchlorid wurden in eine Lösung von 32 g N-Formyl-Hexamethylenimin mit 125 g Benzol unter Rühren eingetragen. Die Lösung wurde im Eisbad gekühlt. Nach etwa 5-stündigem Stehen wurden der Lösung ebenfalls unter Rühren 28,5 g Äthylpropenyläther zugetropft, wobei die Lösung auf einer Temperatur von 30° gehalten wurde. Nach noch einstündigem Rühren werden 25 g Guanidinhydrochlorid und anschließend Magnesiumäthylat, das aus 11 g Magnesium und 300 g abs. Äthanol bereitet wurde, hinzugefügt. Danach wurde die Lösung 6 Std. am Rückflußkühler erhitzt, vom ausgefallenen Magnesiumchlorid abgenutscht und das Filtrat im Vakuum zur Trockne gebracht. Der Rückstand wurde mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Auszüge ergaben nach Abziehen des Lösungsmittels 8,2 g (= 33 % d.Th.)

2-Amino-5-methylpyrimidin nach Reinigung durch Sublimation.

Schmp.: 192°

$C_5H_7N_3$ (109,1) Ber.: C 55,11 H 6,41 N 38,48
Gef.: C 55,35 H 6,49 N 38,11

Darstellung von 2-Amino-5-methoxypyrimidin (XIV) [25]

24 g 1,1,2-Trimethoxyäthan wurden unter Rühren, Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschluß langsam mit 45 g Phosphorpentachlorid versetzt, so daß die Reaktionstemperatur 30° nicht übersteigt. Anschließend wurde unter Rühren 75 min. auf 60° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden 45 ml N,N-Dimethylformamid unter Rühren zugetropft, wobei durch Eiskühlung die Reaktionstemperatur auf 10 bis 20° gehalten wurde. Anschließend wurde 1/2 Stunde bei Raumtemperatur und danach noch weitere 45 min. bei 70° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde in das Gemisch unter Eiskühlung 200 ml Methanol getropft, wobei die Reaktionstemperatur 10 bis 20° nicht übersteigen soll. Anschließend wurden, ebenfalls unter Kühlung, bei einer Reaktionstemperatur von 20 bis 30° 56 g gepulvertes NaOH und dann 36 g Guanidincarbonat eingerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch 15 min. bei Raumtemperatur weitergeführt, anschließend das Methanol ebenfalls unter Rühren abdestilliert und danach noch 1 Std. bei gleicher Badtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der Rückstand in etwa 250 ml Eiswasser gelöst und mit Chloroform mehrfach (5 mal 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit frisch geglühtem Na_2SO_4 getrocknet und zunächst das $CHCl_3$ und anschließend das Dimethylformamid am Rotationsverdampfer abgezogen. Das bei 130 bis 136° übergehende Destillat wird als 2-Amino-5-methoxypyrimidin aufgefangen.

Das Rohprodukt hat einen Schmp. von 79°. Nach dem Reinigen durch Sublimation schmilzt das Produkt bei 81 - 84°.
Ausbeute: 8,5 g (= 34 % d.Th.)

$C_5H_7N_3O$ (125,1) Ber.: C 48,05 H 5,57 N 33,58
Gef.: C 48,12 H 5,6 N 33,71

Darstellung von 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin
(= Iminobarbitursäure) (XXVIII)

In einem 1-l-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter wurden zu einer Lösung aus 32,5 g Harnstoff und 23 g Natrium in 400 ml abs. Äthanol 56,5 g Cyanessigester getropft. Es resultierte eine gelb gefärbte Lösung, die von ausgefallenem neutralem Natriumsalz der Iminobarbitursäure leicht getrübt wurde. Nach 15minütigem Erhitzen bei 95° unter Rühren kam es zur vollständigen Abscheidung. Das Natriumsalz wurde noch warm abgesaugt und 3 mal mit ca. 50 ml Äthanol nachgewaschen.
Das Natriumsalz wurde in 250 ml Wasser gelöst und mit 70 g konz. Salzsäure versetzt, wobei sich die freie Iminobarbitursäure in feiner Form abschied. Nach dem Absaugen wurde sie mit kaltem Wasser nachgewaschen, bis das Filtrat neutral reagierte. Anschließend wurde aus einem Äthanol/Wasser-Gemisch umkristallisiert. Ausbeute: 52 g (= 45 % d.Th.)
Die Kristalle zersetzen sich ohne zu schmelzen bei 320°.

$C_4H_5N_3O_2$ (127,1) Ber.: C 37,80 H 3,96 N 33,06
Gef.: C 37,68 H 4,01 N 33,11

Darstellung von 4-Amino-2,6-dichlorpyrimidin [26]

9 g 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin mit 3 ml Dimethylanilin angefeuchtet, wurden mit 60 ml $POCl_3$ im Ölbad von 125 - 135° unter Rückflußkühlung, Feuchtigkeitsausschluß und gelegentlichem Umrühren erhitzt. Nach ca. 4 Std. resultierte eine klare, rotbraune Lösung, welche nach weiterem 5stdg. Erhitzen nur mehr eine schwache HCl-Entwicklung zeigt. Das überschüssige $POCl_3$ wurde im Vakuum von ca. 15 Torr entfernt. Der glasartig erstarrte Rest wurde mit 30 ml Wasser überschichtet und die vollkommene Lösung bei einer 30° nicht übersteigenden Temp. durch Rühren beschleunigt. Nach 4stdg. Stehen bei 20° wurde von etwas Harz abfiltriert und das Filtrat mit Ammoniak unter Kühlen auf pH 4 gebracht. Die Lösung wurde zum Sieden erhitzt, wobei sich in der Hitze das Reaktionsprodukt in Form gelblicher Kristalle abscheidet. Nach Abtrennen der Hauptmenge konnte durch Erhitzen und Einengen des Filtrats eine weitere Abscheidung erreicht werden. Die Rohausbeute des 4-Amino-2,6-dichlorpyrimidin betrug 5,2 g (= 44,5 % d.Th.).

Schmp.: 265°

Darstellung von 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin (XVIII)

3,2 g rohes 4-Amino-2,6-dichlorpyrimidin, mit einer Auflösung von 1 g Natrium in 30 ml abs.Methanol versetzt, wurden in einem Druckgefäß 12 Std. auf eine Badtemperatur von 120 - 125° erhitzt. Die Lösung wurde anschließend im Vakuum eingeengt, mit 40 ml Wasser versetzt, und mit ca. 200 ml heißem Benzol ausgeschüttelt. Nach Abziehen des Lösungsmittel wurde das fast weiße Rohprodukt erhalten, das durch Sublimation gereinigt wurde.

Ausbeute: 2,4 g (= 79 % d.Th.)

Schmp.: 150°

Hydrolyse von Pyrimidinsulfonamiden

500 mg des Sulfonamids werden mit 25 ml 2 N HCl unter Rückfluß erhitzt.

Isolierung der Hydrolyseprodukte

Die Isolierung der Hydrolyseprodukte aus Sulfonamiden erfolgt nach demselben Schema. Eventuelle Abweichungen werden besonders erwähnt.

Sulfanilsäure wird aus der sauren Reaktionslösung gewonnen, indem auf 4-6° abgekühlt wird und die nach 48 Stdn. abgeschiedenen Kristalle abgenutscht, mit etwas Wasser nachgewaschen werden. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus heißem Wasser. Es ergeben sich feine Plättchen mit einem Schmp. von 280 - 285 °.
Die Mischschmelzpunktprobe mit Sulfanilsäure (XXI) ergab jeweils Übereinstimmung. Die Elementaranalysen waren nahezu mit den errechneten Werten identisch.

Die Aminopyrimidine konnten auf folgendem Wege gewonnen werden:
Nach Abtrennen der Sulfanilsäure werden 12,5 ml der sauren Reaktionslösung mit 6 N NaOH bis zur deutlich alkalischen Reaktion versetzt und 5 mal mit je 25 ml Chloroform-Isopropanol-Mischung (3 + 1) ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über geglühtem Na_2SO_4 und dem Filtrieren wird das Lösungsmittel abgezogen. Die anschließende Reinigung der so gewonnenen Aminopyrimidine erfolgt durch Sublimation.
Eine Ausnahme bildet die Isolierung von 2-Aminopyrimidin bei der Hydrolyse von Sulfadiazin (I).
Die nach dem Abtrennen von Sulfanilsäure erhaltene Lösung wird mit K_2CO_3 neutralisiert und vorsichtig zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird mehrmals mit Äthylacetat ausgezogen, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand durch Sublimation gereinigt.

Zur Isolierung der Hydroxypyrimidine wird die nach dem Ausschütteln der Aminopyrimidine alkalische Lösung mit 3 N HCl neutralisiert und zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird mit jeweils 200 ml abs. Aethanol eluiert und vom Filtrat das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand, bestehend aus den Hydroxypyrimidinen und Verunreinigungen, wird auf eine Säule (Adsorbens Florisil, Länge 40 cm, Weite 3 cm) gegeben und mit Dioxan/Aceton/Ammoniak = 7/100/4 eluiert. Die Reinigung der erhaltenen Hydroxypyrimidine erfolgt durch Umkristallisieren aus heißem Wasser.
Eine Ausnahme bildet die Isolierung von 2-Hydroxypyrimidin aus Sulfadiazin (I). Sie gelingt durch präparative Schichtchrommatographie. Es werden PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} Merck der Größe 20 auf 20 cm mit der Schichtdicke 2 mm verwendet.
Als Fließmittel dient n-Butanol + Aceton + Ammoniak = 20 + 85 + 15, als Elutionsmittel Äthanol. Zur Reinigung wird aus Äthylacetat umkristallisiert.

Sulfanilamid wird folgendermaßen gewonnen:
12,5 ml des sauren Filtrats der Sulfanilsäurefällung werden mit festem K_2CO_3 neutralisiert und zur Trockne gebracht. Der Rückstand wird mit Aceton ausgezogen (ca. 200 ml). Die erhaltene Lösung wird bis fast zur Trockne eingeengt und auf eine Kieselgel Säule (Korngröße 0,2 - 0,5 mesh, Länge 40 cm, Weite 3 cm) gegeben und mit Dioxan/Aceton/Ammoniak = 7/100/4 eluiert. Die entsprechenden vereinigten Fraktionen werden vorsichtig zur Trockne gebracht und der Rückstand aus heißem Wasser umkristallisiert.
Der Schmelzpunkt beträgt jeweils 163-167°.

Hydrolyse von Sulfadiazin (I)

Ausbeute an:
Sulfanilsäure: 108 mg (31 % d.Th.) nach 5 Std.
78 mg (22 % d.Th.) nach 16 Std.
Schmp.: 284°
$C_6H_7NSO_3$ Ber.: C 41,61 H 4,07 N 8,08 S 18,51 Mol.-Gew.173,2
Gef.: C 41,28 H 4,01 N 8,25 S 18,42 Mol.-Gew.174 (osm.)

2-Aminopyrimidin: 110 mg (58 % d.Th. nach 5 Std.
Schmp.: 127°
$C_4H_5N_3$ (95,1) Ber.: C 50,59 H 5,26 N 44,15
Gef.: C 51,08 H 5,31 N 44,05

2-Hydroxypyrimidin: 12 mg (6 % d.Th.) nach 16 Std.
Schmp.: 178°
$C_4H_7N_2O$ (96,08)Ber.: C 50,0 H 4,19 N 22,15
Gef.: C 49,76 H 4,28 N 22,50

Sulfanilamid: 112 mg (32 % d.Th.) nach 5 Std.
98 mg (28 % d.Th.) nach 16 Std.
Schmp.: 166°
$C_6H_8N_2O_2S$ Ber.:C 41,84 H 4,68 N 16,26 S 18,61 Mol.-Gew.172,2
Gef.:C 41,39 H 4,60 N 16,32 S 18,30 Mol.-Gew.172 (osm.)

Hydrolyse von Sulfamerazin (II)

Sulfanilsäure: 247 mg (75 % d.Th.) nach 2 Std.
210 mg (64 % d.Th.) nach 7 Std.
Schmp.: 283°

2-Amino-4-methylpyrimidin: 85 mg (41 % d.Th.) nach 2 Std.
Schmp.: 155°
$C_5H_7N_3$ (109,1) Ber.: 55,11 H 6,41 N 38,48
Gef.: 55,6 H 6,51 N 38,72

2-Hydroxy-4-methylpyrimidin: 68 mg (32 % d.Th.) nach 2 Std.
106 mg (51 % d.Th.) nach 7 Std.
Schmp.: 150°
$C_5H_8N_2O$ Ber.: C 54,53 H 5,49 N 25,44 Mol.-Gew. 110,1
Gef.: C 54,75 H 5,55 N 25,8 Mol.-Gew. 110 (m.s.)

Sulfanilamid: 53 mg (16 % d.Th.) nach 2 Std.
32 mg (10 % d.Th.) nach 7 Std.

Schmp.: 165°

Hydrolyse von Sulfadimidin (III)

Sulfanilsäure: 196 mg (63 % d.Th.) nach 1 Std.
206 mg (66 % d.Th.) nach 2 Std.

Schmp.: 280°

2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin: 82 mg (37 % d.Th.) nach 1 Std.
Schmp.: 152°
$C_6H_9N_3$ (123,1) Ber.: C 58,40 H 7,31 N 34,18
Gef.: C 58,08 H 7,25 N 34,3

4,6-Dimethyl-2-hydroxypyrimidin: 79 mg (35 % d.Th.) nach 1 Std.
156 mg (69 % d.Th.) nach 2 Std.

Schmp: 194°

$C_6H_8N_2O$ Ber.: C 58,04 H 6,49 N 22,58 Mol.-Gew. 124,2
Gef.: C 58,42 H 6,53 N 22,50 Mol.-Gew. 124 (m.s.)

Sulfanilamid: 68 mg (22 % d.Th.) nach 1 Std.
52 mg (17 % d.Th.) nach 2 Std.

Schmp.: 282°

Hydrolyse von Sulfaperin (IV)

Sulfanilsäure: 249 mg (76 % d.Th.) nach 4 Std.
193 mg (59 % d.Th.) nach 20 Std.

Schmp.: 285°

2-Amino-5-methylpyrimidin: 106 mg (51 % d.Th.) nach 4 Std.
88 mg (43 % d.Th.) nach 20 Std.

Schmp.: 192°

$C_5H_9N_3$ (109,1) Ber.: C 55,11 H 6,41 N 38,48
Gef.: C 55,32 H 6,48 N 38,48

2-Hydroxy-5-methylpyrimidin: 34 mg (17 % d.Th.) nach 4 Std.
35 mg (17 % d.Th.) nach 20 Std.

Schmp.: 210°

$C_5H_6N_2O$ Ber.: C 54,53 H 5,49 N 25,44 Mol.-Gew.110,1
Gef.: C 54,49 H 5,45 N 25,6 Mol.-Gew.110 (m.s.)

Sulfanilamid: 51 mg (16 % d.Th.) nach 4 Std.
48 mg (15 % d.Th.) nach 20 Std.

Schmp.: 166°

Hydrolyse von Sulfametoxydiazin (V)

Sulfanilsäure: 242 mg (78 % d.Th.) nach 2 Std.
212 mg (68 % d.Th.) nach 12 Std.

Schmp.: 284°

2-Amino-5-methoxypyrimidin: 180 mg (80 % d.Th.) nach 2 Std.
134 mg (60 % d.Th.) nach 12 Std.

Schmp.: 82°

$C_5H_7N_3O$ (125,1) Ber.: C 48,05 H 5,57 N 33,58
Gef.: C 48,02 H 5,56 N 33,69

Hydrolyse von Sulfisomidin (VI)

Sulfanilsäure: 279 mg (90 % d.Th.) nach 5 Std.
298 mg (95 % d.Th.) nach 18 Std.

Schmp.: 285°

4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin: 153 mg (68 % d.Th.) nach 5 Std.

Schmp.: 183°

$C_6H_9N_3$ (123,1) Ber.: C 58,40 H 7,31 N 34,18
Gef.: C 58,21 H 7,26 N 34,45

2,6-Dimethyl-4-hydroxypyrimidin: 33 mg (15 % d.Th.) nach 5 Std.
179 mg (80 % d.Th.) nach 18 Std.

Schmp.: 196°

$C_6H_8N_2O$ Ber.: C 58,04 H 6,49 N 22,58 Mol.-Gew.124,2
Gef.: C 57,98 H 6,42 N 22,63 Mol.-Gew.124 (m.s.)

Sulfanilamid: 16 mg (5 % d.Th.) nach 5 Std.
Schmp.: 280°

Hydrolyse von Sulfadimethoxin (VII)

Sulfanilsäure: 106 mg (34 % d.Th.) nach 2 Std.
126 mg (45 % d.Th.) nach 4 Std.
Schmp.: 285°

4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin: 153 mg (74 % d.Th.) nach 2 Std.
Schmp.: über 350°

$C_4H_5N_3O_2$ Ber.: C 37,80 H 3,96 N 33,06 Mol.-Gew. 127,1
Gef.: C 37,91 H 4,01 N 33,22 Mol.-Gew. 127 (m.s.)

Barbitursäure: 39 mg (18 % d.Th.) nach 2 Std.
180 mg (89 % d.Th.) nach 4 Std.
Schmp.: 242°

$C_4H_4N_2O_3$ Ber.: C 37,50 H 3,12 N 21,92 Mol.-Gew. 128,1
Gef.: C 38,01 H 3,36 N 22,26 Mol.-Gew. 127,9 (osm)

Sulfanilamid: 103 mg (37 % d.Th.) nach 2 Std.
73 mg (26 % d.Th.) nach 4 Std.
Schmp.: 166°

Hydrolyse von Sulformetoxin (VIII)

Sulfanilsäure: 263 mg (94 % d.Th.) nach 1 Std.
221 mg (79 % d.Th.) nach 5 Std.
176 mg (63 % d.Th.) nach 20 Std.
Schmp.: 284°

4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin: 110 mg (44 % d.Th.) nach 1 Std.
95 mg (38 % d.Th.) nach 5 Std.
Schmp.: 88°

$C_6H_9N_3O_2$ (155,15) Ber.: C 46,45 H 5,81 N 27,09
Gef.: C 46,82 H 5,95 N 27,89

4-Amino-6-hydroxy-5-methoxypyrimidin :
49 mg (21 % d.Th.) nach 1 Std.
63 mg (27 % d.Th.) nach 5 Std.
148 mg (65 % d.Th.) nach 20 Std.
Schmp.: über 250°

$C_5H_7N_3O_2$ Ber.: C 42,55 H 4,99 N 29,77 Mol.-Gew. 141,1
Gef.: C 43,25 H 5,23 N 30,89 Mol.-Gew. 141 (m.s.)

Hydrolyse von Sulfaklomid (IX)

Sulfanilsäure: 239 mg (86 % d.Th.) nach 2 Std.
224 mg (81 % d.Th.) nach 6 Std.

Schmp.: 285°

4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin:
202 mg (80 % d.Th.) nach 2 Std.

Schmp.: 165°

$C_6H_8N_3Cl$ (157,6) Ber.: C 45,30 H 5,08 N 27,03 Cl 22,59
Gef.: C 45,80 H 5,21 N 26,89 Cl 22,92

5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxypyrimidin:
28 mg (11 % d.Th.) nach 2 Std.
221 mg (87 % d.Th.) nach 6 Std.

Schmp.: 194°

$C_6H_7ClN_2O$ Ber.: C 45,49 H 4,44 Cl 22,32 N 17,68 Mol.-Gew.158,7
Gef.: C 45,86 H 4,58 Cl 22,32 N 17,53 Mol.-Gew.158 (m.s.)

Nachweis von Ameisensäure bei der Hydrolyse von Sulformetoxin (VIII)

Zu 1o ml der sauren Reaktionslösung gibt man in kleinen Portionen Magnesiumpulver unter Umschwenken solange hinzu, bis die Gasentwicklung aufgehört hat. Anschließend wird der Ansatz einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Der durch die Reduktion von Ameisensäure entstandene Formaldehyd wurde mit übergetrieben.

a) 1 ml des Destillats werden mit 5 ml Chromotropsäure-Schwefelsäure-Reagens versetzt. Nach kurzem Stehenlassen in einem Wasserbad von 60° entsteht eine charakteristische Violettfärbung.

b) 1 ml des Destillats werden mit dem gleichen Volumen farbloser Reagenzlösung nach Schiff versetzt. Nach wenigen Minuten Stehen im Wasserbad bei 60° entsteht eine rote Färbung.

Direkter Nachweis der Ameisensäure

Nach der Hydrolyse von Sulformetoxin (VIII) wird das saure Reaktionsgemisch mit Wasserdampf destilliert.

a) Zu 5 ml des sauren Destillats gibt man 1 ml Anisol und versetzt mit 5 Tropfen einer 0,1 M-$Pb(NO_3)_2$-Lsg. Bei kurzem Stehenlassen im Wasserbad von 60° tritt Violettfärbung auf.

b) Zu 5 ml des Destillats gibt man 5 Tropfen einer Methylenblau-Lsg., erhitzt zum Sieden und fügt sofort 5 ml einer 35%igen Natriumhydrogensulfit-Lsg. hinzu. Beim Umschütteln entfärbt sich die Lösung.

Nachweis von Methanol bei der Hydrolyse von Sulfametoxydiazin (V), Sulfadimethoxin (VII) und Sulformetoxin (VIII)

Jeweils 10 ml der sauren Reaktionslösung werden nach dem Neutralisieren mit festem K_2CO_3 mit 2 ml verd.Phosphorsäure (1:20) angesäuert und Kaliumpermanganatlsg. (1:10) solange zugegeben, bis sie gerade noch entfärbt wird. Bei überschüssigem $KMnO_4$ wird tropfenweise Natriumhydrogensulfitlsg. (1:20) hinzugegeben, bis Entfärbung eingetreten ist. Falls noch eine braune Färbung vorliegt, fügt man zum Reaktionsgemisch noch einige Tropfen verd. H_3PO_4 hinzu. Die farblose Lösung wird einer Wasserdampfdestillation unterworfen. Im Destillat wird auf den durch Oxidation entstandenen Formaldehyd, wie oben beschrieben, geprüft.

Hydrolyse von Aminopyrimidinen

500 mg des entsprechenden Aminopyrimidins werden mit 25 ml Salzsäure verschiedener Normalitäten (s.Tab. 24) unter Rückfluß erhitzt.
Bei vollständiger Umsetzung werden die Hydrolyseprodukte folgendermaßen isoliert:
Die salzsaure Reaktionslösung wird mit festem K_2CO_3 neutralisiert und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit insgesamt 200 ml absolutem Äthanol ausgezogen.

Die vereinigten Auszüge werden nach dem Trocknen über frisch geglühtem Natriumsulfat im Vakuum destilliert. Der Rückstand, bestehend aus den entsprechenden Hydroxypyrimidinen wird durch Umkristallisieren aus einem Äthanol/Wasser-Gemisch gereinigt. Nach 48 stdg. Trocknen über P_2O_5 im Vakuum werden die Schmp. bestimmt.
Bei nicht vollständiger Umsetzung wird die saure Reaktionslösung zunächst mit NaOH bis zur deutlich alkalischen Reaktion versetzt und die Ausgangssubstanz mit warmen Chloroform-Isopropanol-Gemisch (3 + 1) ausgeschüttelt. Nach dem Neutralisieren der wässrigen Phase wird wie oben beschrieben weiter gearbeitet.

Hydrolyse von 2-Aminopyrimidin:

Ausbeute an 2-Hydroxypyrimidin: 89 mg (17 %)
Schmp.: 179°
$C_4H_4N_2O$ Ber.: C 50,00 H 4,19 N 22,15 Mol.-Gew. 96,1
Gef.: C 50,11 H 4,22 N 21,91 Mol.-Gew. 96 (m.s.)

Hydrolyse von 2-Amino-4-methylpyrimidin:

Ausbeute an 2-Hydroxy-4-methylpyrimidin: 452 mg (90 %)

Schmp.: 150°
$C_5H_6N_2O$ Ber.: C 54,62 H 5,45 N 25,25 Mol.-Gew. 110,1
Gef.: C 54,01 H 5,30 N 25,81 Mol.-Gew. 109 (m.s.)

Hydrolyse von 2-Amino-4,6-dimethylpyrimidin:

Ausbeute an 2-Hydroxy-4,6-dimethylpyrimidin: 405 mg (64 %)

Schmp.: 194°
$C_6H_8N_2O$ Ber.: C 58,19 H 6,56 N 22,26 Mol.-Gew. 124,1
Gef.: C 58,9 H 6,67 N 22,13 Mol.-Gew. 124 (m.s.)

Hydrolyse von 2-Amino-5-methylpyrimidin:

Ausbeute an 2-Hydroxy-5-methylpyrimidin: 445 mg (81 %)

Schmp.: 210°
$C_5H_6N_2O$ Ber.: C 54,62 H 5,45 N 25,25 Mol.-Gew. 110,1
Gef.: C 55,05 H 5,51 N 24,94 Mol.-Gew. 110 (m.s.)

Hydrolyse von 2-Amino-5-methoxypyrimidin:

Ausbeute an Ausgangssubstanz: 197 mg (45 %)
Schmp.: 82°

Hydrolyse von 4-Amino-2,6-dimethylpyrimidin:

Ausbeute an 4-Hydroxy-2,6-dimethylpyrimidin: 424 mg (67 %)
Schmp.: 196°

$C_6H_8N_2O$ Ber.: C 58,19 H 6,56 N 22,26 Mol.-Gew. 124,1
Gef.: C 58,30 H 6,88 N 22,50 Mol.-Gew. 124 (m.s.)

Hydrolyse von 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin: (2 N HCl)

Ausbeute an 4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin: 266 mg (65 %)
Schmp.: über 350°

$C_4H_5N_3O_2$ Ber.: C 37,80 H 3,96 N 33,06 Mol.-Gew. 127,1
Gef.: C 37,63 H 3,91 N 34,22 Mol.-Gew. 127 (m.s.)

Ausbeute an Barbitursäure: 74 mg (18 %)
Schmp.: 243°

$C_4H_4N_2O_3$ Ber.: C 37,50 H 3,12 N 21,92 Mol.-Gew. 128,1
Gef.: C 37,95 H 3,23 N 22,82 Mol.-Gew. 127 (osm.)

Hydrolyse von 4-Amino-2,6-dimethoxypyrimidin: (6 N HCl)

Ausbeute an Barbitursäure: 388 mg (94 %)
Schmp.: 243°

Hydrolyse von 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin:

Ausbeute an 4-Amino-5-methoxy-6-hydroxypyrimidin: 330 mg (82 %)
Schmp.: über 250°

$C_5H_7N_3O_2$ Ber.: C 42,55 H 4,99 N 29,77 Mol.-Gew. 141,1
Gef.: C 43,24 H 5,06 N 29,10 Mol.-Gew. 141 (m.s.)

Hydrolyse von 4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin:

Ausbeute an 5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxypyrimidin:
414 mg (91 %) Schmp.: 192°

$C_6H_7N_2ClO$ Ber.: C 45,49 H 4,44 N 17,68 Cl 22,32
Gef.: C 45,80 H 4,81 N 18,01 Cl 22,22
Ber.: Mol.-Gew. 158,7
Gef.: Mol.-Gew. 158 (m.s.)

Hydrolyse von	mit HCl	nach Std.	Umsetzung zu	isol. in %
2-Aminopyrimidin (X)	2 N	14	2-Hydroxypyrimidin	17
2-Amino-4-methyl-pyrimidin (XI)	2 N	6	2-Hydroxy-4-methyl-pyrimidin	90
	6 N	3		81
2-Amino-4,6-dimethyl-pyrimidin (XII)	2 N	3/2	4,6-Dimethyl-2-hydroxypyrimidin	64
2-Amino-5-methyl-pyrimidin (XIII)	2 N	20	2-Hydroxy-5-methyl-pyrimidin	81
	6 N	8		76
2-Amino-5-methoxy-pyrimidin (XIV)	2 N	2	Ausg.-Subst. zu 45 % isoliert; Guanidin dc nachgewiesen	-
4-Amino-2,6-dimethyl-pyrimidin (XV)	2 N	16	2,6-Dimethyl-4-hydroxypyrimidin	67
	6 N	7		60
4-Amino-2,6-dimethoxy-pyrimidin (XVI)	2 N	1/2	4-Amino-2,6-dihydroxypyrimidin	65
			Barbitursäure	18
	6 N	1/2	Barbitursäure	94
4-Amino-5,6-dimethoxy-pyrimidin (XVII)	2 N	18	4-Amino-6-hydroxy-5-methoxypyrimidin	82
	6 N	5		83
4-Amino-5-chlor-2,6-dimethylpyrimidin (XVIII)	2 N	10	5-Chlor-2,6-dimethyl-4-hydroxypyrimidin	91
	6 N	6		79

Tab. 24 Hydrolyse von Aminopyrimidinen

Lebenslauf

Am 21. September 1944 wurde ich, Ulrich Wilhelm Schmidt, als Sohn des Kaufmanns Wilhelm Schmidt und seiner Ehefrau Liselotte Schmidt, geb. Schwer, in Laufenburg/Baden geboren. Im selben Ort besuchte ich ab 1950 die Volksschule und von 1954 bis 1956 die Volksschule in Klotten/Mosel.
Die ersten Gymnasialjahre verbrachte ich anschließend in der Christlichen Internatsschule Schloß Gaienhofen/Bodensee und trat 1959 in das Gymnasium Waldshut ein. Im Frühjahr 1966 legte ich an dieser Schule die Reifeprüfung ab.

Meine Berufsausbildung als Apotheker begann im April des gleichen Jahres in der Stadt-Apotheke in Weil am Rhein mit der zweijährigen Praktikantenzeit. Im März 1968 legte ich in Freiburg/Breisgau die pharmazeutische Vorprüfung ab. Nach sechsmonatiger Tätigkeit als vorgeprüfter Apothekeranwärter in der gleichen Apotheke nahm ich im Wintersemester 1968/69 das Studium der Pharmazie an der Phil.-Theol. Hochschule Bamberg auf, das ich ab dem Sommersemester 1969 an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen fortsetzte und mit Ablegung der Pharmazeutischen Prüfung im Oktober 1971 abschloß.

Im November 1971 begann ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr.H. Auterhoff mit der Dissertation "Pyrolyse und Hydrolyse von Pyrimidinsulfonamiden" im Pharmazeutischen Institut der Universität Tübingen, die ich im Januar 1974 abschloß.

Ab Dezember 1971 war ich als Laborant, ab Oktober 1973 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle am Pharmazeutischen Institut in Tübingen, tätig.

Meine akademischen Lehrer außer Herrn Prof.Dr.H. Auterhoff waren die Herren Professoren und Dozenten E. Graf, K.-A. Kovar, F. Moll (Pharmazie); E. Reinhard (Pharm.Biologie); L. Holleck, H. Poltmann, W. Rüdorff (anorg. Chemie); E. Müller (org.Chemie); H. Remmer, D. Winne (Pharmakologie); R.E. Bader (Bakteriologie u. Hygiene); A. Grahle, A. Kolb, K. Mägdefrau (Botanik); F. Fraunberger, H. Krüger (Physik).